

LELMA CASTRO

**CETOACIDOSE DIABÉTICA: ANÁLISE DAS
INTERNAÇÕES NO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE CAMPINAS NO PERÍODO DE
JANEIRO DE 1994 A DEZEMBRO DE 2003**

CAMPINAS

2006

LELMA CASTRO

**CETOACIDOSE DIABÉTICA: ANÁLISE DAS
INTERNAÇÕES NO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE CAMPINAS NO PERÍODO DE
JANEIRO DE 1994 A DEZEMBRO DE 2003**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de
Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de
concentração em Pediatria.*

ORIENTADOR: Prof. Dr. Gil Guerra Júnior

CAMPINAS

2006

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

C279c Castro, Lelma
Cetoacidoes diabética: análise das internações no departamento de pediatria do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas no período de Janeiro de 1994 a Dezembro de 2003 / .
Lelma Castro. Campinas, SP : [s.n.], 2006.

Orientador : Gil Guerra Júnior
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Diabetes Mellitus. 2. Cetoacidose diabética. 3. Pediatria. I.
Guerra Júnior, Gil. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em inglês: *Diabetic ketoacidosis:evaluation of admissions in the pediatrics Departament at Clinical Hospital of Dtate University of Campinas from January, 1994 to December, 2003*

Keywords: • Diabetes Mellitus
• Diabetic Ketoacidosis
• Pediatrics

Área de concentração : **Pediatria**

Titulação : **Mestrado**

Banca examinadora : **Prof Dr Gil Guerra Júnior**

Prof Dr Raphael Del Roio Liberatore Júnior

Prof Dr Emílio Carlos Elias Baracat

Data da defesa: **06/02/2006**

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador:

Prof. Dr. Gil Guerra Junior

Membros:

1. Prof. Dr. Gil Guerra Junior

2. Prof. Dr. Raphael Liberatore Junior

3. Prof. Dr. Emilio Carlos Elias Baracat

**Curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

Data: 2006

Dedico a realização deste trabalho:

À minha mãe, Leila, que ainda comigo em seu ventre, já dedicara toda sua vida ao meu ser. Devo-lhe minha integridade e perseverança.

Ao meu pai, Elmo, que apesar das poucas palavras, sempre me empurrou ao dever, não perdoando faltas éticas, mas sempre perdoando as falhas pessoais. Devo-lhe minha honestidade e dedicação ao estudo.

À minha grande amiga Ana Cecília, que me ensinou a verdadeira arte de cultivar a amizade. Sua força será sempre, para mim, um exemplo.

Aos meus sogros, Naum e Maria Inês, por terem tanto me apoiado, assim como sempre fizeram com seus filhos.

*Quítame el pan, si quieres,
quítame el aire, pero
no me quites tu risa...
...Mi lucha és dura Y vuelvo
con los ojos cansados
a veces de haber visto
la tierra que no cambia,
pero al entrar tu risa,
sube al cielo buscándome
y abre para mí todas
las puertas de la vida..*

Pablo Neruda

Ao meu marido Gustavo, que assim como na poesia de Neruda, faz-me esquecer todas as agruras, com apenas um sorriso.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gil Guerra Júnior, que assim como Rubem Alves, ensinou-me que *“a despeito de todas as coisas ruins e andando na direção contrária, há professores que amam seus alunos e sentem prazer em ensinar”*. Obrigada pela dedicação, pelo tempo despendido, pela paciência...

Ao Prof. Dr. André Moreno Morcillo, pela imprescindível ajuda neste trabalho.

Aos responsáveis pela minha formação médica, em especial ao Prof. Dr Luciano de Souza Queirós.

Ao Dr. José Roberto Negrão, uma das grandes influências na minha escolha pela Pediatria e também aos Profs. Drs. Emílio Carlos Elias Baracat, Antonia Terezinha Tresoldi, Maria Aparecida Brenelli Vitalli e Angélica Maria Bicudo Zefferino e ao Dr. Ricardo Vilela.

Ao Dr. Carlos Eduardo Lopes, que me mostrou que ensinar bem é amar o que e a quem se ensina.

Aos médicos da UTI e do Pronto Socorro do Hospital de Clínicas da UNICAMP, em especial, ao Dr. Marcelo Brandão, pelo incentivo à pós graduação.

À equipe de médicos e enfermeiras que, através de suas anotações corretas em prontuários, permitiram a realização desse trabalho.

Aos secretários da Pediatria, Sandra e Jone, pela atenção dada às minhas solicitações.

À Simone, secretária da Pós-Graduação, pela dedicação com que conduz seu trabalho, sempre ajudando na resolução dos problemas burocráticos.

Aos amigos Ana Cecília, Arnaldo, Ana Cláudia, Louandre e Maria Cristina, que tanto me ajudaram nestes últimos dois anos.

“Diante da morte somos todos solitários. Amamos o médico não pelo seu saber, não pelo seu poder, mas pela solidariedade humana que se revela na sua espera meditativa. E todos os seus fracassos (pois não estão, todos eles, condenados a perder a última batalha?) serão perdoados se, no nosso desamparo, percebermos que ele, silenciosamente, permanece e medita, junto conosco. E os médicos foram arrancados dessa cena de intimidade e colocados numa outra onde as maravilhas da técnica tornaram insignificante a meditação impotente diante da morte. Mas a bela cena não desapareceu. Sobrevive em muitos, como memória e nostalgia, em meio às frestas das instituições.”

“Sonho com uma escola que tenha a casa de morada da criança como seu laboratório. A casa é o seu espaço imediato. Ela está cheia de objetos e ações interessantes. Pensar a casa é pensar o mundo onde a vida de todo dia está acontecendo. Numa casa não poderia haver um currículo pronto porque a vida é imprevisível: não segue uma ordem lógica. Os saberes prontos ficariam guardados num lugar, como as ferramentas ficam guardadas numa caixa. As ferramentas são tiradas da caixa quando elas são necessárias para resolver problemas. Assim são os saberes: ferramentas. Ninguém aprende ferramenta para aprender ferramenta. O sentido da ferramenta é o seu uso na prática. Se não pode ser usado não tem sentido. Deve ser jogado fora.”

Estes são textos de um dos meus grandes ídolos, Rubem Alves. Esses dois trechos foram os escolhidos, por falarem dos dois assuntos que mais me fascinam: educação e medicina. Gostaria que fosse contagiosa essa grande preocupação com o processo de ensino/ aprendizado, não em sua expressão literal, mas no seu mais completo significado. Nós médicos pediatras, que dedicamo-nos a esses seres que têm o mundo como uma eterna novidade, preocupamo-nos com suas descobertas, suas curiosidades, sua saúde mental, porque são as crianças que vêem as coisas.

	<i>Pág.</i>
RESUMO.....	<i>xii</i>
ABSTRACT.....	<i>xv</i>
INTRODUÇÃO.....	18
Diabetes mellitus tipo 1.....	19
Cetoacidose Diabética – Prevalência.....	19
Cetoacidose Diabética – Fisiopatologia.....	20
Cetoacidose Diabética – Diagnóstico.....	23
Cetoacidose Diabética – Tratamento.....	24
JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	29
CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	31
Casuística.....	32
Métodos.....	33
Análise Estatística.....	36
RESULTADOS.....	37
DISCUSSÃO.....	50
CONCLUSÕES.....	57

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
ANEXOS.....	67
1 - Protocolo 1 de tratamento da CAD.....	68
2 - Protocolo 2 de tratamento da CAD.....	69
3 - Protocolo de levantamento dos dados.....	70
4 - Planilha com dados das 74 internações.....	72

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CAD	Cetoacidose diabética
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
HC	Hospital de Clínicas
PS	Pronto Socorro
TU	Trato Urinário
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VAI	Via aérea inferior
VAS	Via aérea superior

LISTA DE TABELAS

	<i>Pág.</i>
Tabela 1 - Número de internações por ano por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.....	38
Tabela 2 - Dados de diagnóstico prévio de DM1 em relação ao ano de internação nos pacientes com CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.....	39
Tabela 3 - Dados de diagnóstico prévio de DM1 e sexo nos pacientes com internação por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.....	39
Tabela 4 - Dados de diagnóstico prévio de DM1 e idade nos pacientes com internação por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.....	40
Tabela 5 - Dados de sítio de infecção e sexo nos pacientes com internação por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.....	40
Tabela 6 - Dados de sítio de infecção e classificação da gravidade da CAD nos pacientes com internação no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.....	41
Tabela 7 - Distribuição do local de tratamento segundo a gravidade e a presença de choque ou coma à admissão das 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.....	41
Tabela 8 - Dados de glicemia, pH e bicarbonato na admissão e tempo (em horas) para a respectiva normalização nas 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.....	42
Tabela 9 - Valores da concentração sérica de potássio à admissão em relação à gravidade da CAD nas 74 internações no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.....	43

Tabela 10 - Valores da concentração sérica de potássio e pH à admissão nas 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.....	43
Tabela 11 - Valores da concentração sérica de potássio e a presença de choque na admissão das 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.....	44
Tabela 12 - Dose de reposição de potássio endovenoso em relação à concentração sérica de potássio à admissão das 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.....	45
Tabela 13 - Dose de reposição de potássio endovenoso em relação à gravidade da CAD nas 74 internações no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.....	45
Tabela 14 - Dose de reposição de potássio endovenoso em relação à presença de choque na admissão nas 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.....	46
Tabela 15 - Dose de reposição de potássio endovenoso em relação ao local das 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.....	46
Tabela 16 - Dados de volume de fluidos utilizado segundo o local de internação, a gravidade da CAD e a presença de choque ou coma à admissão nas 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.....	47
Tabela 17 - Presença de hipoglicemia em relação ao sexo nas 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.....	48
Tabela 18 - Presença de hipoglicemia em relação à gravidade da CAD nas 74 internações no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.....	48

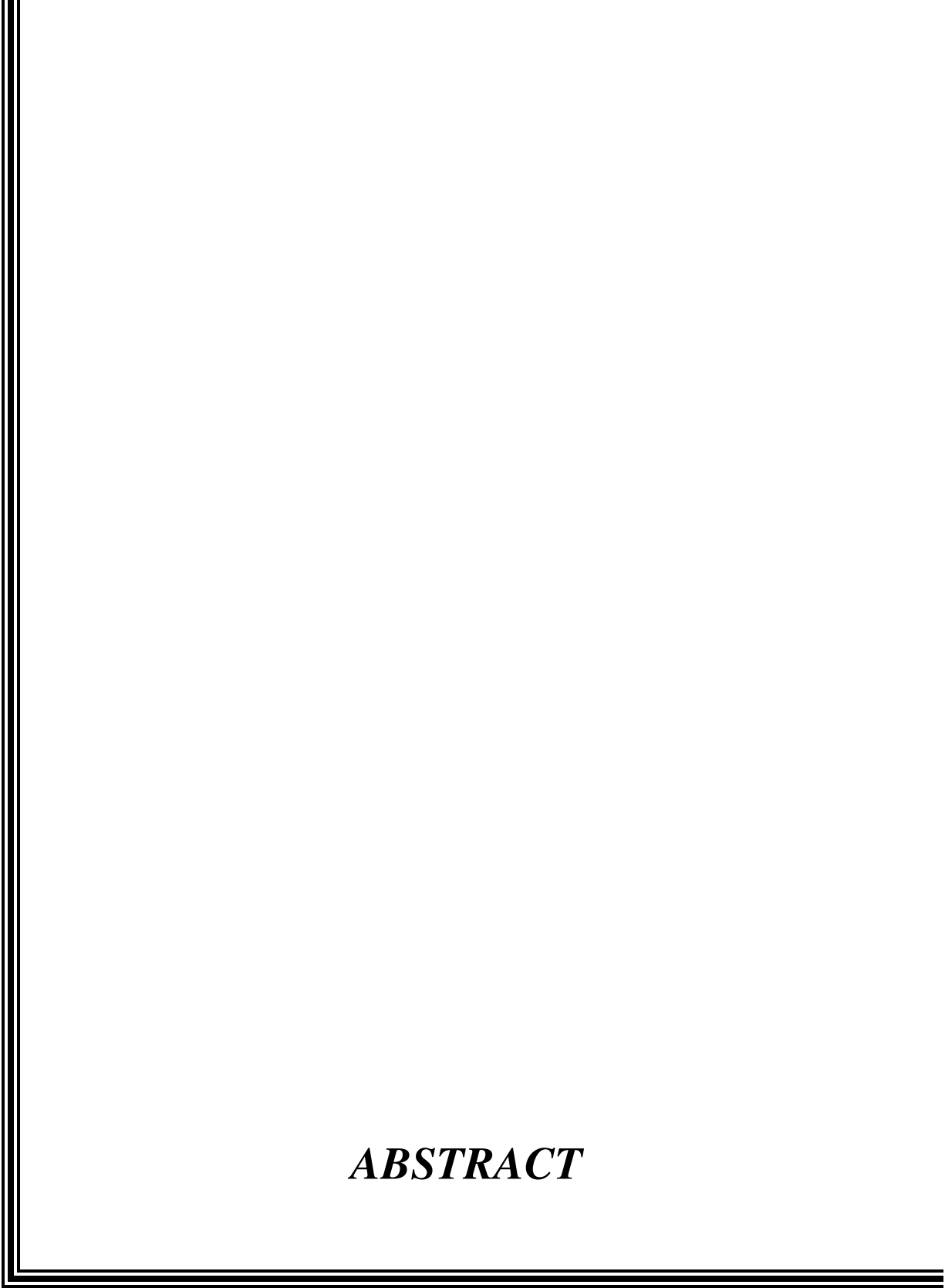
RESUMO

CASTRO, L. *Cetoacidose Diabética: análise das internações no Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas no período de janeiro de 1994 a dezembro de 2003* [Dissertação]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas; 2006. p96

Introdução e objetivo: A cetoacidose diabética (CAD) é a principal causa de hospitalização e morte em crianças com diabetes mellitus tipo 1 (DM1). A mortalidade está principalmente relacionada ao edema cerebral, considerado uma complicação do tratamento. O objetivo desse estudo foi avaliar as características dos pacientes com CAD tratados na Pediatria do Hospital de Clínicas da UNICAMP. **Métodos:** Estudo retrospectivo e descritivo de variáveis clínicas e laboratoriais de 74 internações por CAD no período de janeiro de 1994 a dezembro de 2003. **Resultados:** As 74 internações corresponderam a 49 pacientes. Doze pacientes tiveram mais de uma internação, 27 (55%) eram do sexo feminino e a idade variou de 0,9 a 14,5 anos. O tempo médio de DM1 foi de $3 \pm 3,1$ anos, sendo em 20 casos a primeira manifestação do DM1. Quando comparados o número de internações de pacientes já com diagnóstico de DM1 com o de pacientes com primeira descompensação em relação ao ano de internação, houve diferença a partir do ano de 2000, quando houve predomínio de internações por primeira descompensação. Quando realizada a mesma comparação com relação à idade, houve predomínio de internações por primeira descompensação em pacientes menores de 9 anos. A CAD foi classificada em grave em 51% e moderada em 30%; 17 e 13 apresentaram, respectivamente, choque e coma na admissão. O tempo decorrido para a normalização da glicemia, do pH e do bicarbonato apresentou correlação significativa positiva com o valor inicial. O potássio sérico inicial variou de 3,1 a 5,9 mEq/l, sendo 8% com valores abaixo de 3,5 e 62% acima de 4,5. A hipoglicemia ocorreu em 10 internações e o edema cerebral com óbito em uma. O tempo total de tratamento correlacionou-se significativamente de forma positiva com tempo de fluidoterapia e tempo para normalização do pH, e negativamente com o Pronto Socorro como local de internação. **Conclusões:** Na amostra estudada houve predomínio de pacientes do sexo feminino, abaixo de 10 anos, com manifestação grave da doença. Cerca de 25% dos pacientes foram responsáveis por metade das internações. O tempo necessário para a

normalização da glicemia variou de 1 a 24 horas e da acidose de 3 a 36 horas; o tempo total de tratamento variou de 6 a 80 horas. O bicarbonato foi utilizado em apenas 4% das internações. Edema cerebral ocorreu em apenas um caso, o qual evoluiu para óbito. Os dados encontrados são comparáveis aos da literatura mundial.

Unitermos: acidose, cetose, diabetes mellitus, glicemia, pediatria, potássio



ABSTRACT

CASTRO, L. *Diabetic Ketoacidosis: evaluation of admissions in the Pediatrics Department at Clinical Hospital of State University of Campinas from January, 1994 to December, 2003* [Dissertation]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas; 2006.

Introduction and objective: Diabetic ketoacidosis (DKA) is the main cause of hospitalization and death in children with diabetes mellitus type 1 (DM1). The mortality is mainly related to cerebral edema, considered a treatment complication. The aim of this study was to evaluate the profile of patients with DKA treated in the Department of Pediatrics at Unicamp Clinical Hospital. Methods: Retrospective and descriptive study of clinical and laboratorial variables of 74 admissions due to DKA from January, 1994 to December, 2003. Results: The 74 admissions were related to 49 patients. Twelve patients were admitted more than once, 27 were females and the age ranged from 0.9 to 14.5 years. The mean time from DM1 diagnosis to admission was 3 ± 3.1 years and 20 cases presented DKA at the onset of DM1. When the number of admissions of patients with DM1 diagnosis was compared to those with new onset DM1 considering year of admission, there was a prevalence of the latter after year 2000. When the same comparison was performed considering age under or above nine, there was a prevalence of new onset DM1 admission under the age of nine. DKA was severe in 51% and moderate in 30%, 17 and 13 patients presented, respectively, shock and coma at admission. The time for normalization of glycemia, pH, and bicarbonate had a significant positive correlation with the initial value. Endovenous bicarbonate was used in only 3 admissions. The initial serum potassium value ranged from 3.1 to 5.9 mEq/l; in 8%, value was fewer than 3.5 and in 62%, greater than 4.5. Hypoglycemia occurred in 10 admissions and cerebral edema and death occurred in one. The total length of treatment had significant positive correlation with the time for fluid replacement and pH normalization and negative correlation with Emergency Room as admission place. Conclusions: The analyzed sample showed a predominance of female patients, under the age of ten, with severe manifestation of the disease. The time for glycemia normalization ranged from 1 to 24 hours and for acidosis normalization from 3 to 36 hours. Total treatment lasted from 6 to 80 hours. Bicarbonate was administered in only

4% of admissions. Death occurred in one case only, due to cerebral edema. Twenty-five percent of patients accounted for 50% of admissions.

Keywords: acidosis, blood glucose, diabetes mellitus, ketosis, pediatrics, potassium

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus tipo 1

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença crônica que acomete milhares de pessoas em todo o mundo, especialmente crianças e adolescentes. Sua incidência anual varia de 0,1/100.000 como na China e Venezuela a 36,8/100.000 na Sardenha e 36,5/100.000 na Finlândia, representando uma variação maior que 350 vezes entre a população do mundo todo (KARVONEN et al., 2000).

No Brasil, até o final da década de 1980, não havia qualquer estudo de base populacional sobre a prevalência do DM, até que um estudo multicêntrico a avaliou em nove capitais brasileiras, na população de 30 a 69 anos de idade, no período de novembro de 1986 a julho de 1989 e encontrou uma prevalência estimada de 7,6% de DM para o conjunto da população estudada, independente do tipo de DM (MALERBI & FRANCO, 1992). Acredita-se que do total de casos prevalentes de diabetes em geral, cerca de 90% sejam diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e cerca de 10% DM1, variando de acordo com a idade avaliada.

Até o momento, apenas dois estudos com base populacional foram realizados no Brasil em pessoas com idade inferior a 15 anos para avaliação da prevalência do DM1. FERREIRA et al. (1993), em estudo realizado em quatro cidades do Estado de São Paulo entre 1987 e 1991, encontraram uma incidência de DM1 de 7,6/100.000 habitantes/ano. CAMPOS et al. (1998), em estudo realizado em Londrina (PR) entre 1992 e 1993, encontraram uma incidência de DM1 de 12,7/100.000 habitantes.

Cetoacidose Diabética – Prevalência

A cetoacidose diabética (CAD) é a mais grave complicação do DM1. Em 15 a 67% dos casos em adolescentes e crianças na Europa e Estados Unidos é a manifestação inicial do DM1 (LEVY-MARCHAL et al., 1992; KOMULAINEN et al., 1996), ocorrendo principalmente em crianças menores de quatro anos, sem parentes de 1º grau com DM1, e com nível sócio-econômico mais baixo (HIRASING et al., 1996; CURTIS et al., 2002).

A CAD é responsável por mais de 160.000 internações anuais nos Estados Unidos e é a principal causa de morte em pacientes diabéticos, totalizando 50% de mortalidade em indivíduos diabéticos com menos de 24 anos (WHITE, 2000).

A incidência anual de CAD nos EUA é de 4,6 a 8 a cada 1.000 pacientes com DM1, levando a um custo anual de mais de 1 bilhão de dólares. A mortalidade da CAD variou pouco nos últimos anos, tendo maior variação dependendo do local onde o paciente foi atendido, se em hospital universitário ou não, e do protocolo utilizado (KITABCHI et al., 2001).

Diferentemente do que se pensa, não é a infecção, mas o uso irregular da insulina o mais importante fator desencadeante da CAD, ocorrendo em cerca de 75% dos casos. Apesar disso, estudo comparando incidência de CAD em pacientes que usavam bombas de infusão de insulina contínua em relação àqueles que utilizavam injeções múltiplas evidenciou incidência duas vezes maior no primeiro grupo (KITABCHI et al., 2001). Cerca de 20 a 25% das crianças com CAD apresentam quadro infeccioso associado, sendo a pneumonia e a infecção do trato urinário as mais comuns (CHIASSON et al., 2003).

Cetoacidose Diabética – Fisiopatologia

Para o melhor entendimento da CAD e suas complicações é necessária uma breve revisão do metabolismo dos carboidratos e dos lipídios.

A homeostase da glicose e dos lipídios é regulada por uma complicada interação entre a insulina, que diminui a concentração da glicose e dos lipídios, e um grupo de hormônios, denominados contra-reguladores, cujas ações, em parte, se contrapõem às da insulina. Quando ocorre uma deficiência total ou relativa da insulina, em um ambiente de elevação da atividade dos hormônios contra-reguladores, resulta a CAD (SPERLING, 1984).

A insulina é o principal hormônio anabolizante do organismo, estimulando, no estado de não-jejum, a síntese de substratos energéticos. Durante o jejum, ocorre um decréscimo conjunto da glicemia e da insulinemia, permitindo a mobilização dos substratos

energéticos acumulados. Para a síntese de glicose, ocorre a glicogenólise, a gliconeogênese, a lipólise e a cetogênese. O resultante aumento da glicemia induz a secreção de insulina, que atenua a magnitude deste aumento. A insulina age em todo o organismo, porém na CAD, seus efeitos são mais importantes em três órgãos-alvo. No fígado, a insulina aumenta a rapidez na captação de glicose proveniente do sangue da veia porta, estimula a síntese de glicogênio e inibe a gliconeogênese e glicogenólise. Nos músculos esqueléticos, a insulina também aumenta a captação de glicose do sangue, estimula a síntese de proteínas e inibe a proteólise. Nas células gordurosas, a insulina é necessária para a captação da glicose e das lipoproteínas que se encontram no sangue, estimula a lipogênese e inibe a lipólise. Somente o cérebro, a medula renal e os elementos figurados do sangue não necessitam da presença de insulina para transportar a glicose extracelular para dentro da célula. A deficiência de insulina é a principal alteração endócrina responsável pelas alterações metabólicas da CAD. Embora a atividade dos hormônios contra-reguladores seja importante para ampliar as consequências da deficiência de insulina, esta atividade isoladamente não é suficiente para provocar a CAD (CAHILL, 1971; SPERLING, 1984).

Quatro hormônios contra-reguladores opõem-se aos efeitos da insulina: o glucagon, as catecolaminas, o cortisol e a somatotrofina. A secreção destes hormônios é estimulada pelo jejum e pelo estresse e, na presença destes, as necessidades de insulina estão aumentadas. A ação destes hormônios, por sua vez, é modulada pela insulina; por isso, no paciente diabético, seus efeitos não opostos pela insulina, podem ser completamente expressos. Do ponto de vista temporal, o glucagon, o cortisol e as catecolaminas são importantes na fase aguda das alterações metabólicas, enquanto que a somatotrofina tem um efeito retardado (CRYER & GERICH, 1985; SPERLING, 1984).

No indivíduo normal, o glucagon tem seus efeitos eficazmente modulados pela insulina. Estes efeitos consistem no aumento da produção hepática de glicose, via ativação da glicogenólise e da gliconeogênese, que resulta em uma prolongada hiperglicemia. Entretanto, no paciente diabético com CAD, não só os níveis de glucagon estão muito aumentados (até 500%), como os seus efeitos glicêmicos não ficam sujeitos à ação da insulina (SHAMOON et al, 1980; SPERLING, 1984). O glucagon estimula ainda a produção de cetonas hepáticas, independentemente da concentração de ácidos graxos livres

no soro, e, também, a lipólise (SCHADE & EATON, 1975; SPERLING, 1984). A importância do glucagon no desenvolvimento da cetonemia e, conseqüentemente da CAD, foi demonstrada no estudo de GERICH et al. em 1975, pois a inibição da secreção deste hormônio pela somatostatina em pacientes com DM1, que haviam suspenso o uso de insulina, lentificou o desenvolvimento de cetonemia. Pode-se citar também, como exemplo, pacientes com deficiência de insulina secundária a processos destrutivos do pâncreas (pancreatectomia, pancreatite), os quais desenvolvem CAD muito menos freqüentemente que no DM1 pela não elevação do glucagon, devido à destruição das células- α além das células- β .

A liberação de adrenalina e noradrenalina é estimulada por uma ativação do sistema nervoso simpático pelo estresse, pela acidose ou pela febre. Estes hormônios aumentam a glicose sangüínea e a concentração de ácidos graxos livres. O aumento da excreção da glicose hepática ocorre por estímulo da gliconeogênese e da glicogenólise, efeito esse que se dissipa em 60 a 90 minutos (SACCA et al., 1983). A depuração da glicose do sangue periférico é reduzida, e este efeito é mantido pela duração da elevação da concentração sérica de adrenalina (RIZZA et al., 1980). As lipases do tecido adiposo são ativadas, resultando em mobilização dos ácidos graxos e cetogênese secundária pelo fígado (SACCA et al., 1983). Nos diabéticos, em vez de um aumento transitório, é observado um aumento prolongado da glicose hepática (SPERLING, 1984).

O cortisol provoca uma redução da utilização periférica da glicose, com pouco efeito sobre a produção de glicose e cetonas, embora, nos pacientes diabéticos, possa aumentar a produção de glicose hepática (RIZZA et al, 1982a).

A somatotrofina exerce uma ação tardia e prolongada na produção de glicose hepática, aumento da lipólise e cetogênese (RIZZA et al, 1982b; PRESS e al, 1984).

A ausência isolada de insulina poderá produzir hiperglicemia e cetose, porém geralmente não precipita a CAD. Nos diabéticos, as transgressões alimentares isoladamente não induzem à CAD, mas apenas a uma hiperglicemia. Para que haja desenvolvimento da CAD, deverá haver não só uma relativa carência de insulina, como também uma relativa superatividade dos hormônios contra-reguladores. Os níveis de glicose sérica elevam-se devido a um aumento de produção de glicose pelo fígado e a um decréscimo da sua

utilização pelo organismo, ocorrendo aumento dos níveis de aminoácidos e dos ácidos graxos livres, e aumento dramático da concentração de corpos cetônicos, em razão não só da produção de cetonas, como da inibição da sua utilização. O glicogênio é decomposto no fígado e, durante as primeiras horas da CAD, ocorre depleção glicogênica. As proteínas musculares são ativamente catabolizadas em aminoácidos. O aumento da concentração de corpos cetônicos resulta em acidose metabólica. Desse modo, tem-se a tríade da CAD: hiperglicemia, cetose e acidose metabólica (SPERLING, 1984).

A CAD é um estado de super-jejum subtraído dos mecanismos homeostáticos normais quando privados de seu substrato energético normal, a glicose.

A hiperglicemia e a cetoacidose induzem importantes alterações na fisiologia dos órgãos. A hiperglicemia causa diurese osmótica, desidratação, depleção eletrolítica e hipertonicidade. A acidose metabólica é parcialmente compensada pela hiperventilação e pela hipocapnia. Estes efeitos, por sua vez, provocam alterações da função dos sistemas renal, nervoso central e cardiovascular, de transporte de oxigênio pelos eritrócitos e da motilidade intestinal. O conhecimento destas alterações é fundamental para o tratamento adequado da CAD (CRYER & GERICH, 1985; BRATTON & KRANE, 1992).

Cetoacidose Diabética – Diagnóstico

A CAD geralmente tem evolução rápida, podendo ser diagnosticada em menos de 24 horas. Os principais sinais e sintomas são náuseas, vômitos, dor abdominal, alteração do ritmo respiratório (respiração de Kussmaul), desidratação, hálito cetônico e alteração do nível de consciência.

Os critérios para o diagnóstico de CAD são: glicemia $> 250\text{mg/dl}$; pH $< 7,3$ ou bicarbonato sérico $< 15\text{mEq/l}$ e grau moderado de cetonemia/cetonúria, com *anion gap*¹ aumentado. Estes valores variam muito entre os diferentes protocolos da literatura, em especial a glicemia, pois pacientes, que mantêm boa ingestão de líquidos e que receberam insulina de ação rápida ou ultra-rápida antes do atendimento, poderão ter glicemias ao redor de 200 mg/dl , no momento do diagnóstico de CAD (American Diabetes Association, 2005).

¹ *Anion gap* (em mEq/l) = sódio – (cloro + bicarbonato). Valor normal entre 8 e 16 mEq/l

Pode-se também classificar a CAD, quanto à gravidade da acidose, em leve ($\text{pH} < 7,3$ e bicarbonato $< 15 \text{ mEq/l}$), moderada ($\text{pH} < 7,2$ e bicarbonato $< 10 \text{ mEq/l}$) e grave ($\text{pH} < 7,1$ e bicarbonato $< 5 \text{ mEq/l}$) (DUNGER et al., 2004; WHITE, 2003).

Os principais diagnósticos diferenciais são intoxicação ou abuso de etanol, jejum prolongado e intoxicação por salicilatos. No primeiro, a principal diferença está na glicemia, a qual estará normal ou diminuída; no jejum prolongado, o bicarbonato não estará menor que 18 mEq/l e não haverá hiperglicemia; na intoxicação por salicilatos, haverá também acidose metabólica com alcalose respiratória, porém a cetonemia e cetonúria serão normais (KITABCHI et al., 2001).

Cetoacidose Diabética – Tratamento

O tratamento da CAD visa, portanto, a normalização dos metabolismos anteriormente citados. Inicialmente o paciente deve ser admitido onde possa ser monitorizado clínica e laboratorialmente numa frequência adequada: glicemia a cada 1 a 2 horas e eletrólitos, bicarbonato e pH a cada 2 a 6 horas; verificação de alteração de pulso e pressão (ROSENBLOOM & HANAS, 1996; FELNER & WHITE, 2001; KITABCHI et al., 2001; DUNGER et al., 2004). As fitas urinárias habitualmente utilizadas na monitorização do tratamento da CAD são uma medida semi-quantitativa do acetoacetato reagindo fracamente com a acetona. A medida do β -hidroxibutirato não é feita. Porém sabe-se que na CAD a relação deste último com o acetoacetato aumenta de 1:1 para 5:1 e que durante o tratamento da CAD, com a melhora da acidose o β -hidroxibutirato é oxidado em acetoacetato, dando a falsa impressão de que a cetose não está melhorando. Por isso, o uso de testes baseados na medida do β -hidroxibutirato sanguíneo, mais do que os testes de cetona na urina, são os recomendados pela American Diabetes Association (WALLACE & MATTHEWS, 2004). Os objetivos gerais do tratamento são restauração da perfusão, boqueio da cetogênese pela oferta de insulina e correção das perdas eletrolíticas, lembrando-se sempre de evitar as complicações que podem decorrer do tratamento (JAYASHREE & SINGHI, 2004).

O tratamento deve ser instituído obrigatoriamente em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) quando houver instabilidade hemodinâmica, permeabilidade de vias aéreas não garantida, obnubilação, presença de distensão abdominal e quando a administração de insulina ou a monitorização adequada não puder ser realizada em outro local (MAGEE & BHATT, 2001; JAYASHREE & SINGHI, 2004).

A fluidoterapia tem o objetivo de restaurar o volume extracelular, pois com volume intravascular adequado haverá melhora da perfusão tecidual e diminuição dos hormônios contra-reguladores. A fluidoterapia adequada e segura no tratamento da CAD grave é bastante controversa, sendo objeto de inúmeros estudos. Os resultados variam bastante de um relato para outro e não são, em sua maioria, baseados em estudos clínicos controlados, não tendo, portanto, bom grau de evidência. Além disso, nenhum deles mostrou benefícios de um regime em relação a outro. Alguns princípios básicos, porém, devem ser seguidos como consensuais: (1) a infusão rápida de volume, em “bolus”, só deve ser utilizada se houver choque; (2) soluções utilizadas devem ser menos hipotônicas que as utilizadas em outras formas de desidratação; (3) a reidratação deve ser feita de forma lenta; (4) o potássio é componente essencial na fluidoterapia e (5) o uso de bicarbonato deve ser evitado ou pelo menos limitado às situações nas quais a acidose é muito grave e associada à acidose láctica, como por exemplo, no choque ou insuficiência renal (RUTLEDGE & COUCH, 2000; FELNER & WHITE, 2001; INWARD & CHAMBERS, 2002; CHIASSON et al., 2003; DUNGER et al., 2004; WHITE, 2003).

Especificamente o tempo de reposição e reparação das perdas hídricas é um desses assuntos bastante discutidos. Tem-se que a reposição calculada com o volume de manutenção somado às perdas estimadas ou 1,5 a 2 vezes a manutenção (devendo-se descontar o volume ingerido) deve ser ofertada em 36 a 48 horas. Há várias maneiras para calcular o volume e a velocidade de reposição dos fluidos, como desde o máximo de 40ml/kg nas primeiras 4 horas até o máximo de 4l/m²/dia (RUTLEDGE & COUCH, 2000; GLASER et al., 2001; CHIASSON et al., 2003; DUNGER et al., 2004; KITABCHI et al., 2004; TRACHTENBARG, 2005). Quando há hipertonidade grave, a reposição deve ser ainda mais lenta. Muitos autores sugerem o

sódio corrigido² como indicador de reidratação adequada sendo que, quando baixo ou em queda, pode ser considerado como um fator de risco para o desenvolvimento de edema cerebral (DELANEY et al., 2000; DUNGER & EDGE, 2001; INWARD & CHAMBERS, 2002).

A administração de potássio deve ser feita em todos os casos, visto que todos os pacientes têm déficit de potássio intracelular pela saída para o extracelular pela acidose e pelo catabolismo proteico e por perda renal e gástrica pelos vômitos. Restrição de reposição de potássio apenas para aqueles que se apresentam com hiperpotassemia secundária a insuficiência renal. Em adultos, sabe-se que o déficit de potássio é em torno de 3 a 6 mEq/kg, sendo, provavelmente, semelhante em crianças. A reposição pode ser feita na forma de fosfato, acetato ou cloreto de potássio, lembrando que o uso exclusivo da forma cloreto de potássio, como muitas vezes ocorre, pode contribuir para o desenvolvimento de acidose hiperclorêmica. O fosfato de potássio também não deve ser usado exclusivamente pelo risco de hipocalcemia (CHIASSEON et al., 2003; DUNGER et al., 2004; KITABCHI et al., 2004; TRACHTENBARG, 2005).

O uso de bicarbonato para a correção da acidose foi motivo de estudo e controvérsia durante muitos anos. Porém, muitos estudos em adultos e crianças já foram realizados e demonstraram que não há benefício clínico no tratamento da CAD, podendo ainda estar associado a riscos como acidose paradoxal do sistema nervoso central, hipocalemia e hipertonicidade secundária a carga excessiva de sódio (BUREAU et al., 1980; DUNGER et al., 2004). Porém, ainda devem ser realizados estudos para avaliação do uso de bicarbonato especificamente em casos graves como em crianças menores, com acidose bastante grave ($\text{pH} < 6,9$) ou naqueles complicados com choque ou disfunção cardíaca (VIALLOON et al., 1999).

Com relação à administração de insulina, esta deve ser iniciada logo após a primeira hora de fluidoterapia. A forma recomendada é a infusão contínua de insulina de ação rápida, intravenosa, na dose de 0,1 U/Kg/h, sem necessidade de infusão de “bolus” inicial. Essa forma de administração (lenta e em baixas doses) ajudou a diminuir a incidência de hipoglicemia que era uma complicação bastante freqüente. A insulina não

² Sódio corrigido = sódio dosado + $1,6 \times (\text{glicemia} - 100)/100$

deve ser descontinuada até que haja correção completa da acidose. A infusão nem deve ser diminuída, mesmo que haja diminuição da glicemia. O que deve ser feita é a administração concomitante de solução glicosada a 5 ou a 10%, assim que a glicemia chegue ao redor de 250 mg/dl. Esta solução deve, preferencialmente, ser administrada em bolsa separada para que seja alterada conforme valor da glicemia (CHIASSEON et al., 2003; DUNGER et al., 2004; KITABCHI et al., 2004; TRACHTENBARG, 2005).

Em crianças, a complicação grave mais comum da CAD e de seu tratamento é o edema cerebral. Cerca de 57 a 87% dos óbitos em crianças e adolescentes com CAD estão associados ao edema cerebral (EDGE et al., 1999; DUNGER et al., 2004). Outras condições são descritas como causas de morte na CAD, mas são bastante raras e incluem: insuficiência cardíaca, síndrome do desconforto respiratório do adulto, pneumonia aspirativa e outras. O edema cerebral parece estar restrito às crianças, não ocorrendo em adultos. Estudos evidenciaram que o risco de desenvolver edema cerebral durante um episódio de CAD é de 0,7 a 1%. Essa complicação é responsável por cerca de 20% das mortes no DM1 (CHIASSEON et al., 2003; DUNGER et al., 2004; DAHLQUIST & KÄLLÉN, 2005; TRACHTENBARG, 2005).

A etiologia do edema cerebral ainda é desconhecida. Acredita-se que não apenas um, mas vários mecanismos estão envolvidos, pois sabe-se que o edema cerebral é usualmente presente antes do tratamento e, apesar disso, apenas cerca de 1% evoluem com evidência clínica (KRANE et al, 1985; HOFFMAN et al, 1988). Esses possíveis mecanismos são aqui brevemente descritos.

O primeiro mecanismo envolve a rápida troca de fluidos e, conseqüentemente, rápida mudança de osmolaridade entre os fluidos intra e extracelular. A hiperglicemia e hipertonidade prolongada levam ao acúmulo de substâncias osmoticamente ativas (osmóis idiogênicos) no interior das células para protegê-las contra a perda de volume. Porém, quando a osmolaridade cai rapidamente durante a rehidratação, haverá entrada de água na célula levando ao edema celular. Alguns estudos sugerem que isso não ocorre, a menos que a insulina seja administrada e a principal explicação está na ativação/inativação da bomba Na^+/H^+ . O que torna esta hipótese bastante atraente são as seguintes afirmações. Primeiro, para que haja acúmulo de cetoácidos é necessária cetose prolongada, condizendo com a ocorrência de edema cerebral mais freqüentemente em casos de CAD prolongada

com cetonemia grave. Segundo, que como o transportador Na^+/H^+ é ativado pela acidose intracelular e suprimido pela acidose extracelular, espera-se que ativação ocorra pela correção mais rápida da acidose extracelular. Terceiro, o transportador é ativado pela insulina, concordando com o fato do edema cerebral raramente ocorrer antes do início da insulina (ARIEFF & KLEEMAN, 1974; VAN DER MUELEN et al., 1987). O segundo mecanismo envolvido seria a exacerbação da acidose do sistema nervoso central pela rápida correção da acidose sistêmica (acidose paradoxal do sistema nervoso central), fato que ocorre com uso do bicarbonato de sódio, levando à passagem mais rápida do gás carbônico que do bicarbonato pela barreira hemato-encefálica (WHITE, 2003; GLASER et al, 2001). O terceiro mecanismo seria secundário à hipofosfatemia que ocorre durante CAD, levando à diminuição da 2,3DPG e conseqüente hipóxia e edema celular (BRATTON & KRANE, 1992). O quarto mecanismo é um dos mais discutidos é a administração excessiva de líquidos. Vários estudos evidenciaram maior risco quando a administração de líquidos foi maior que $4\text{l/m}^2/\text{dia}$ ou maior que 40ml/kg nas primeiras 4 horas ou ainda com a rápida queda de osmolaridade relacionada à hiperidratação (DUCK & WYATT, 1988; HARRIS et al., 1990; HALE et al., 1997). Outros investigadores, porém, não evidenciaram risco adicional com as variáveis acima citadas (GLASER, 2001; WHITE, 2003; LAWRENCE et al. 2005).

O edema cerebral deve ser suspeitado sempre que houver coma ou qualquer alteração do estado de consciência, bradicardia, pupilas dilatadas, pouco fotorreativas ou arreativas ou anisocóricas, papiledema (lembrar que este é um achado tardio), hipertensão arterial sem outra causa evidente e/ou início súbito de cefaléia. Sempre que houver suspeita de edema cerebral, o paciente deve ser imediatamente transferido a uma unidade de terapia intensiva caso ainda não esteja em uma, devem ser instituídas as medidas de suporte imediatamente e, com relação às medidas específicas para o edema cerebral, devem ser diminuído o aporte hídrico e utilizado o manitol endovenoso. Nestes casos, o uso de hiperventilação, furosemida ou corticóide não têm benefício comprovado. A realização da tomografia ou ressonância do crânio estaria indicada para a comprovação do edema e até exclusão de outra alteração, mas este não deve atrasar as medidas acima citadas e nem colocar o paciente em risco pela necessidade de transporte para outro setor do hospital (KRANE ET AL, 1985; ROSENBLOOM, 1996; CARLOTTI et al, 2003; WHITE, 2003).

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

A partir da revisão realizada, pode-se inferir que o tratamento da CAD é uma questão extremamente importante e ainda alvo de muitos estudos. Para verificar se os resultados são comparáveis aos de outros serviços, é necessário que se conheça com detalhes as características dos pacientes e o esquema de tratamento adotado.

O Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) mantém atendimento regular a mais de 250 crianças com DM1 no Ambulatório de Diabetes do Departamento de Pediatria. Nas intercorrências agudas, especialmente na CAD, estas crianças são orientadas a procurar o Serviço de Emergência deste hospital (LEMOS-MARINI et al., 2000).

Nos últimos dez anos, o protocolo de tratamento da CAD foi modificado duas vezes (Anexos 1 e 2), com base em dados de literatura e na experiência prévia dos pediatras do Departamento. Porém, nenhum estudo foi realizado na Instituição para avaliar e discutir o tratamento da CAD.

Parece estar clara a necessidade de avaliação constante dos protocolos de tratamento, com objetivo de torná-los atualizados, fáceis de serem compreendidos e seguidos, diminuindo assim, os riscos e custos do tratamento dessa complicação tão freqüente e grave das crianças com DM1.

Portanto, este estudo teve os seguintes objetivos:

Geral: avaliar o tratamento da CAD no Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) e do HC – UNICAMP no período de janeiro de 1994 a dezembro de 2003.

Específicos: avaliar:

- o tempo necessário para normalização da glicemia e da acidose,
- a necessidade do uso de bicarbonato,
- a incidência de edema cerebral,
- o tempo total necessário para o tratamento,
- a taxa de mortalidade e
- comparar os achados com os dados da literatura mundial.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Casuística

Foi composta de pacientes com diagnóstico de CAD (glicemia ≥ 200 mg/dl, pH $\leq 7,30$, bicarbonato ≤ 15 mEq/l) internados no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP (PS, UTI ou Enfermaria Geral) no período de janeiro de 1994 a dezembro de 2003.

A equipe responsável pelo atendimento dos pacientes nesses locais é composta de alunos da graduação, médicos residentes de Pediatria, médicos contratados e docentes, além da equipe de enfermagem. Para homogeneizar o tratamento, há recomendação de que o protocolo para tratamento da CAD seja seguido, sabendo-se que, na UTI, tal fato não ocorre. Muitas vezes, prevalece o bom senso do médico, sendo necessária a individualização do tratamento.

As internações foram obtidas junto ao Serviço de Estatística do HC – UNICAMP, utilizando-se como base para a pesquisa o período de tempo, o local de internação e os diagnósticos de DM1 e/ou CAD. Foram apenas incluídos no estudo os pacientes que preenchiam os critérios diagnósticos de CAD, que tivessem todas as informações necessárias para o estudo adequadamente anotadas nos prontuários, e, no caso de recorrência de internação, que tivessem um período de latência de no mínimo seis meses entre uma internação e outra.

De um levantamento inicial de 111 internações por CAD em Serviços de Pediatria – HC – UNICAMP, seis foram descartadas por não terem as informações necessárias, treze por não preencherem os critérios diagnósticos de CAD e dezoito por terem recorrência de internação com intervalo menor que seis meses. Restaram, ao final, 74 internações por CAD no período analisado (média de 7,4 internações/ano por CAD).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM – UNICAMP (parecer nº 497/2004 de 20/01/2004).

Métodos

Trata-se de estudo retrospectivo e descritivo. Os dados foram coletados através de uma ficha previamente elaborada pela pesquisadora (Anexo 3). Como um paciente poderia apresentar mais de uma internação, foi considerado caso o paciente e internação o número do episódio.

Foram analisadas as seguintes variáveis:

- ANO DE INTERNAÇÃO: definido pelo ano correspondente ao primeiro dia da internação.
- LOCAL DE INTERNAÇÃO: todos os pacientes foram inicialmente admitidos através do PS de Pediatria. Porém, de acordo com a gravidade do caso, inicialmente ou na sua evolução, os pacientes foram encaminhados à Enfermaria de Pediatria, à UTI Pediátrica ou permanecerem no PS. Como local de internação foi considerado, portanto, o local no qual foi realizada a maior parte do tratamento.
- NÚMERO DE INTERNAÇÕES (EPISÓDIOS) POR CASO: definido pelo número de internações por paciente, com intervalo superior a seis meses, ocorridas no intervalo de tempo avaliado no estudo.
- IDADE: calculada em anos através da data de nascimento do paciente em relação à data de internação.
- SEXO: classificados em masculino e feminino.
- TEMPO DE DIABETES: tempo em anos entre o diagnóstico e a internação, relatado pelos pais ou verificado no prontuário quando o paciente já era acompanhado no serviço. Em alguns casos, a internação analisada por CAD foi a primeira descompensação do DM1 e proporcionou o diagnóstico do diabetes.

- **CHOQUE À INTERNAÇÃO:** presença de sinais sugestivos de choque ou instabilidade hemodinâmica, descritos no exame físico da admissão, tais como alteração da perfusão tecidual, pulsos finos ou ausentes, hipotensão arterial absoluta ou postural. Variável classificada em sim ou não.
- **COMA À INTERNAÇÃO:** presença de alteração do estado de consciência descrita no exame físico de admissão. Variável classificada em sim ou não.
- **CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE DA CAD:** dada pela avaliação clínica e laboratorial à admissão, em forma leve: pH entre 7,25 e 7,30 e bicarbonato sérico entre 15 e 18mEq/l; forma moderada: pH entre 7,00 e 7,24 e bicarbonato entre 10 e 15 mEq/l; ou forma grave: pH menor que 7,00 e bicarbonato menor que 10 mEq/l, ou que tivessem apresentado choque ou coma à admissão (adaptado de TRACHTENBARG, 2005).
- **GLICEMIA, PH, BICARBONATO, SÓDIO E POTÁSSIO SÉRICOS À ADMISSÃO:** valores dos resultados laboratoriais destas dosagens no momento da admissão.
- **TEMPO DE NORMALIZAÇÃO DA GLICEMIA, DO PH E DO BICARBONATO SÉRICOS:** tempo (em horas) necessário para a ocorrência do primeiro valor normal destas dosagens, sendo considerado 250 mg/dl para a glicemia; 7,30 para o pH e 15 mEq/l para o bicarbonato.
- **REPOSIÇÃO DE POTÁSSIO:** foram avaliados a realização ou não de reposição de potássio, a dose utilizada, a hora de início e o tempo total (em horas) de sua utilização.
- **REPOSIÇÃO DE BICARBONATO:** foram avaliadas, caso tenha sido realizada, a administração de bicarbonato endovenoso, a hora de início e a dose utilizada.
- **TEMPO PARA UTILIZAÇÃO DA INSULINA NPH:** tempo (em horas) decorrido entre a admissão e o início do uso de insulina NPH.

- TEMPO PARA INÍCIO DA DIETA ORAL: tempo (em horas) decorrido entre a admissão e o início da alimentação por via oral.
- QUANTIDADE DE FLUIDOS UTILIZADOS: foi avaliado o volume total de cristalóides utilizados durante o tratamento da CAD. Este foi posteriormente subdividido em volume utilizado nas primeiras 6 horas, de 7 a 24 horas e volume total.
- INÍCIO DO SORO GLICOSADO: foi avaliada pela hora de início.
- PRESENÇA DE COMPLICAÇÕES DECORRENTES DO TRATAMENTO: foram descritas a presença ou não de hipoglicemia e/ou edema cerebral, o horário de aparecimento da hipoglicemia com o valor da glicemia e horário de aparecimento do edema cerebral. Foi considerada hipoglicemia a presença de glicemia menor que 50mg/dl. Com relação ao edema cerebral, foram considerados sintomas alteração do nível de consciência não presente ao início do tratamento ou manutenção de alteração da consciência apesar do tratamento, cefaléia intensa, bradicardia ou hipertensão arterial sem outra causa aparente, alterações pupilares ou do fundo de olho.
- PRESENÇA E SÍTIO DE INFECÇÃO: considerada presente quando houve relato no prontuário de sinais ou sintomas compatíveis com infecção, confirmados com exame clínico ou laboratorial subsidiário sendo considerada como um fator (isolado ou não) desencadeante do episódio de CAD. Foram classificadas de acordo com os locais mais frequentes, como vias aéreas superior ou inferior e trato urinário.
- TEMPO TOTAL DE TRATAMENTO DA CAD: foi considerado o intervalo entre o início do tratamento e a normalização dos exames laboratoriais, acompanhados do início do uso de insulina NPH e da dieta por via oral.
- OCORRÊNCIA DE ÓBITO: evolução ou não a óbito do caso avaliado.

Análise Estatística

Para a análise estatística foi utilizado o *software SPSS for Windows* versão 10.0 (1999). Inicialmente foi realizada análise descritiva dos casos, com cálculos de frequência, média, mediana e desvio-padrão. Também foram utilizados os testes não-paramétricos do Chi-quadrado, exato de Fisher, Correlação por Spearman, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Para aqueles que tiveram significância neste último, foi realizada análise de comparações múltiplas. O nível de significância adotado foi 5%.

Para análise da variável volume de soro administrado houve necessidade de normalização por transformação logarítmica e aplicação da análise de variância e teste T. A análise de regressão linear múltipla foi realizada pelo método *stepwise*, utilizando-se como probabilidade de inclusão $p = 0,05$ e de exclusão $p = 0,10$.

A variável tempo (em horas) de tratamento foi também normalizada por transformação logarítmica e as variáveis preditoras testadas no modelo foram sexo, idade (em anos) na internação, tempo (em anos) de DM1, classificação da CAD (formas moderada e grave), local de internação (se PS ou UTI), presença de choque, presença de coma, tempo (em horas) de uso de soro (se entre 7 e 12 ou acima de 12), tempo (em horas) de normalização da glicemia (se entre 7 e 12 ou acima de 12) e tempo (em horas) de normalização do pH (se entre 7 e 12, entre 13 e 24 ou acima de 24 horas).

RESULTADOS

Todos os dados das 74 internações estão apresentados no Anexo 4.

As 74 internações corresponderam a 49 casos, sendo que 37 tiveram apenas um episódio de internação e os demais 12 mais de uma internação (2 com cinco internações, 3 com quatro, 1 com três e 6 com duas). Dos 49 casos, 27 (55%) eram do sexo feminino. Quanto ao número de internações por ano avaliado, variaram de 3 (em 2003) a 10 (em 1995 e 1999) (7 ± 2 internações/ano) (Tabela 1). A idade (em anos) na internação variou de 0,9 a 14,5 ($9,9 \pm 3,5$) e o tempo (em anos) de DM1 variou de zero a 10 ($3 \pm 3,1$). Como primeira manifestação do DM1, a CAD ocorreu em 20 casos (41%) e correspondeu a 27% das internações.

Tabela 1 - Número de internações por ano por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.

Ano internação	Total internações	Internações 1ª descompensação
1994	7	1
1995	10	2
1996	9	1
1997	6	1
1998	9	2
1999	10	2
2000	7	3
2001	9	5
2002	4	2
2003	3	1

Quando comparados o número de internações de pacientes que já tinham diagnóstico de DM1 com o de pacientes sem diagnóstico, observou-se que não houve diferença significativa em relação às internações antes e após 1998 ($\chi^2_c = 2,77$; $p = 0,10$) e 1999 ($\chi^2_c = 3,56$; $p = 0,06$), havendo diferença apenas em relação ao ano de 2000 ($\chi^2_c = 7,32$; $p = 0,007$) (Tabela 2). Quando analisadas separadamente as internações a partir

do ano de 2000, de pacientes já diagnosticados, observou-se que um paciente teve 3 internações (uma em 2000, uma em 2001 e uma em 2002) e outro teve 2 internações em 2003. As demais foram casos isolados. Portanto, estes 2 pacientes foram responsáveis por 5 (42%) das 12 internações a partir de 2000.

Tabela 2 - Dados de diagnóstico prévio de DM1 em relação ao ano de internação nos pacientes com CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.

		Diagnóstico Prévio de DM1		Total
		Não	Sim	
Ano de Internação	1994 a 1999	9	42	51
	2000 a 2003	11	12	23
Total		20	54	74

Quando comparadas todas as internações de pacientes com diagnóstico prévio ou não de DM1 em relação ao sexo, não foi encontrada diferença significativa ($\chi^2_c = 0,08$; $p = 0,78$) (Tabela 3), no entanto, em relação à idade maior ou igual a 9 anos e menor que 9 anos, houve diferença significativa (Fisher, $p = 0,02$) (Tabela 4)

Tabela 3 - Dados de diagnóstico prévio de DM1 e sexo nos pacientes com internação por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.

		Diagnóstico Prévio de DM1		Total
		Sim	Não	
Sexo	Masculino	25	10	35
	Feminino	29	10	39
Total		54	20	74

Tabela 4 - Dados de diagnóstico prévio de DM1 e idade nos pacientes com internação por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.

		Diagnóstico Prévio de DM1		Total
		Não	Sim	
Idade (em anos) na	≥ 9	9	42	51
Internação	< 9	11	12	23
Total		20	54	74

Segundo a classificação adotada, a CAD foi grave em 38 (51%) internações, moderada em 22 (30%) e leve nas demais 14. O choque foi diagnosticado na admissão em 17 (23%) internações e o coma em 13 (18%). Se utilizada a classificação clássica da literatura (e não incluindo presença de choque ou coma como critérios de gravidade), os mesmos valores são encontrados, considerando-se como critério para a classificação o valor mais acometido entre o pH e o bicarbonato.

Como fator desencadeante da CAD, foi identificado quadro infeccioso na admissão de 15 internações, sendo 4 delas a primeira descompensação do DM1. Os sítios de infecção foram a via aérea superior (VAS) em 5 internações, a inferior (VAI) em 1, o trato urinário (TU) em 1 e outros locais em 8. Não foi observada associação significativa entre o local da infecção e o sexo (Fisher; $p = 0,66$) (Tabela 5) e a classificação da CAD, quando analisados casos leves em relação aos moderados mais os graves (Fisher; $p = 0,37$) e quando apenas os moderados em relação aos graves (Fisher; $p = 1,00$) (Tabela 6).

Tabela 5 - Dados de sítio de infecção e sexo nos pacientes com internação por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.

		Sexo		Total
		Feminino	Masculino	
Sítio infecção	VAS + VAI	4	2	6
	TU + outros	4	5	9
Total		8	7	15

TU = trato urinário; VAI = via aérea inferior; VAS = via aérea superior

Tabela 6 - Dados de sítio de infecção e classificação da gravidade da CAD nos pacientes com internação no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.

		Gravidade CAD			Total
		Leve	Moderada	Grave	
Sítio infecção	VAS + VAI	1	3	2	6
	TU + outros	1	2	6	9
Total		2	5	8	15

TU = trato urinário; VAI = via aérea inferior; VAS = via aérea superior

Em relação ao local de internação, 38 (51%) ocorreram no PS, 21 (28%) na UTI e as demais 15 na Enfermaria. Na Tabela 7 encontra-se a distribuição da gravidade da CAD e da presença de coma ou choque segundo o local de internação. Descartados os casos da Enfermaria, observou-se diferença significativa entre a classificação da CAD e o local de internação, sendo os casos mais graves internados na UTI com frequência maior. Em relação à presença de coma e choque, encontrou-se diferença estatisticamente significativa entre os 3 locais de internação, com maior frequência também na UTI.

Tabela 7 - Distribuição do local de tratamento segundo a gravidade e a presença de choque ou coma à admissão das 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.

	Gravidade CAD*			Choque**		Coma***	
	Leve	Moderada	Grave	Sim	Não	Sim	Não
PS	10	13	15	5	36	2	33
UTI	0	3	18	11	11	10	10
Enfermaria	4	6	5	1	14	1	14
Total	14	22	38	17	57	13	61

* $\chi^2_{(2)} = 6,84$; $p = 0,03$; ** $\chi^2_{(2)} = 14,5$; $p = 0,001$; *** $\chi^2_{(2)} = 18,3$; $p = 0,0001$

A Tabela 8 mostra os valores da glicemia, pH e bicarbonato na admissão e o tempo (em horas) para a respectiva normalização. O tempo decorrido do tratamento para a normalização da glicemia apresentou correlação positiva significativa com seu valor inicial ($p = 0,001$), assim como para a normalização do pH ($p = 0,001$) e do bicarbonato ($p = 0,001$), ou seja, quanto maior a alteração do valor inicial, maior o tempo para sua normalização. Mais rapidamente ocorreu a normalização da glicemia, seguida do pH e por último do bicarbonato.

Em apenas três internações (4%) foi utilizado o bicarbonato endovenoso, sendo as três na UTI, com CAD grave e com diagnóstico de choque à admissão. Na internação com pH 7,08 e bicarbonato 2,8 mEq/l, a dose usada foi 0,6 mEq/kg na 15ª hora de tratamento; na internação com pH 6,92 e bicarbonato 1,9 mEq/l, a dose foi 1,8 mEq/kg na 11ª hora; e na internação com pH 6,9 e bicarbonato 2 mEq/l, a dose foi 2,4 mEq/kg na 2ª hora. O sódio sérico inicial variou de 114 a 151 mEq/l (132 ± 7).

Tabela 8 - Dados de glicemia, pH e bicarbonato na admissão e tempo (em horas) para a respectiva normalização nas 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.

	Admissão		Tempo (horas) para normalização	
	Média $\pm$ DP (variação)	Mediana	Média $\pm$ DP (variação)	Mediana
Glicemia (mg/dl)	472 $\pm$ 172 (232 a 976)	432	6 $\pm$ 5 (1 a 24)	4
pH	7,12 $\pm$ 0,12 (6,78 a 7,30)	7,13	18 $\pm$ 9 (0 a 36)	18
Bicarbonato mEq/l	6,7 $\pm$ 3,9 (1,3 a 14,1)	5,9	21 $\pm$ 11 (3 a 36)	24

Em relação ao potássio, observou-se que a sua concentração sérica inicial variou de 3,1 a 5,9 mEq/l ($4,6 \pm 0,7$), sendo 6 (8%) internações com valores iniciais $\leq 3,5$ mEq/l e 46 (62%) com valores $\geq 4,5$ mEq/l (limites de normalidade do método utilizado no

serviço). O valor da concentração sérica de potássio à admissão não teve associação significativa com a gravidade da CAD ($\chi^2_{(2)} = 0,13$, $p = 0,93$) (Tabela 9), com o pH sérico inicial ($\chi^2_{(2)} = 0,94$, $p = 0,62$) (Tabela 10) ou com a presença de choque à admissão ($\chi^2_{(2)} = 0,9$, $p = 0,63$) (Tabela 11).

Tabela 9 - Valores da concentração sérica de potássio à admissão em relação à gravidade da CAD nas 74 internações no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.

		Gravidade CAD			Total
		Leve	Moderada	Grave	
Potássio (mEq/l)	$\leq 4,4$	5	9	14	28
	$> 4,4$	9	13	24	46
Total		14	22	38	74

Tabela 10 - Valores da concentração sérica de potássio e pH à admissão nas 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.

		pH			Total
		$\geq 7,25$	7,1 a 7,24	$< 7,1$	
Potássio (mEq/l)	$\leq 4,4$	6	9	13	28
	$> 4,4$	8	20	18	46
Total		14	29	31	74

Tabela 11 - Valores da concentração sérica de potássio e a presença de choque na admissão das 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.

		Choque		Total
		Sim	Não	
Potássio (mEq/l)	$\leq 3,5$	2	4	6
	3,6 a 4,4	6	16	22
	$> 4,4$	9	37	46
Total		17	57	74

A reposição de potássio foi realizada em todas as internações e a dose utilizada foi 2,5 mEq/100 ml de solução em 8 episódios (11%); 3 a 4 mEq/100 ml de solução em 4 (5%); 5 mEq/100 ml de solução em 43 (58%) e 0,3 a 0,5 mEq/kg/hora nos demais 15 episódios. Não houve associação estatisticamente significativa entre a dose utilizada para reposição do potássio e seu valor sérico inicial ($\chi^2_{(2)} = 1,45$, $p = 0,48$) (Tabela 12) e a gravidade da CAD ($\chi^2_{(2)} = 5,2$, $p = 0,07$) (Tabela 13). Foi significativa a associação entre dose de reposição do potássio e a presença de choque à admissão ($\chi^2_{(2)} = 9,95$, $p = 0,01$) (Tabela 14) e o local de internação ($\chi^2_{(2)} = 7,26$, $p = 0,03$) (Tabela 15), com doses maiores de reposição sendo utilizadas com maior frequência em pacientes com choque e naqueles internados na UTI. A hora de início da reposição de potássio endovenoso variou de 1 a 10 (3 ± 2) e o tempo (em horas) de uso foi de 1 a 75 (20 ± 14).

Tabela 12 - Dose de reposição de potássio endovenoso em relação à concentração sérica de potássio à admissão das 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.

		Potássio (mEq/l)			Total
		$\leq 3,5$	3,6 a 4,4	$> 4,4$	
Dose	2,5 a 4,0 mEq/100 ml	0	4	12	16
reposição	5 mEq/100 ml	5	13	25	43
potássio	0,3 a 0,5 mEq/kg/h	1	5	9	15
Total		6	22	46	74

Tabela 13 - Dose de reposição de potássio endovenoso em relação à gravidade da CAD nas 74 internações no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.

		Gravidade CAD		Total
		Leve	Moderada + Grave	
Dose	2,5 a 4 mEq/100 ml	5	11	16
reposição	5 mEq/100 ml	9	34	43
potássio	0,3 a 0,5 mEq/kg/h	0	15	15
Total		14	50	64

Tabela 14 - Dose de reposição de potássio endovenoso em relação à presença de choque na admissão nas 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.

		Choque		Total
		Sim	Não	
Dose	2,5 a 4 mEq/100 ml	13	3	16
reposição	5 mEq/100 ml	37	6	43
potássio	0,3 a 0,5 mEq/kg/h	7	8	15
Total		57	17	74

Tabela 15 - Dose de reposição de potássio endovenoso em relação ao local das 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.

		Local de internação		Total
		PS	UTI	
Dose	2,5 a 4 mEq/100 ml	13	1	14
reposição	5 mEq/100 ml	18	12	30
potássio	0,3 a 0,5 mEq/kg/h	7	8	15
Total		38	21	59

A reposição de fluidos foi feita principalmente com SF 0,9%, sendo que o volume em ml/kg/hora nas primeiras 6 horas de tratamento variou de 5 a 110 (40 ± 22), e da 7ª a 24ª hora de tratamento, este volume variou de 10 a 200 (57 ± 36). A análise do volume utilizado com relação à gravidade da CAD, ao local de internação e à presença de coma ou choque à admissão está descrita na Tabela 16. Observou-se diferença significativa no volume de 7 a 24 horas em relação à classificação da CAD e no volume total em relação à classificação da CAD e ao local de internação. O tempo (em horas) de reposição endovenosa de fluidos variou de 3 a 24 (20 ± 6). A hora de início do soro glicosado endovenoso variou de 1 a 13 (4 ± 2).

Tabela 16 - Dados de volume de fluidos utilizado segundo o local de internação, a gravidade da CAD e a presença de choque ou coma à admissão nas 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.

		Volume de fluido 1 - 6 h (ml/kg/h) ¹		Volume de fluido 7 - 24 h (ml/kg/h) ²		Volume total de fluido (ml/kg/h) ³	
		N	M ± DP (Variação)	n	M ± DP (Variação)	N	M ± DP (Variação)
CAD*	Leve^a	14	35,4 ± 16,2 (15 a 32,5)	11	45,9 ± 33,7 (10 a 30)	14	71,4 ± 44,8 (15 a 57,5)
	Moderada^b	22	40,7 ± 23,5 (15 a 32,5)	19	48,7 ± 43,3 (10 a 45)	22	82,7 ± 52,7 (25 a 75)
	Grave^c	38	41,6 ± 22,5 (10 a 40)	37	64,1 ± 32 (15 a 60)	38	104 ± 46,5 (20 a 105)
Local**	PS^a	38	34,9 ± 16,5 (10 a 32,5)	33	45,9 ± 27,4 (10 a 45)	38	74,7 ± 34,9 (15 a 67,5)
	UTI^b	21	51,4 ± 28,5 (15 a 45)	21	65,7 ± 32,2 (10 a 60)	21	117,1 ± 46,2 (30 a 120)
	Enfermaria^c	15	37,7 ± 17 (15 a 35)	13	69,6 ± 53,2 (15 a 55)	15	98 ± 68,1 (30 a 75)
Choque[#]	Sim	17	52,6 ± 25,9 (15 a 45)	17	77,1 ± 33,3 (20 a 80)	17	129,7 ± 43,5 (40 a 135)
	Não	57	36,4 ± 18,9 (10 a 35)	50	49,8 ± 34,8 (10 a 45)	57	80,1 ± 45,4 (15 a 75)
Coma^{##}	Sim	13	46,1 ± 26,9 (15 a 40)	12	75 ± 35,9 (15 a 65)	13	115,4 ± 56,6 (20 a 125)
	Não	61	38,8 ± 20,4 (10 a 35)	55	52,7 ± 35,3 (10 a 50)	61	86,4 ± 46,6 (15 a 75)

Anova ^{1*} p = 0,78; ^{1**} p = 0,07 ; teste T ^{1#} p = 0,69; ^{1##} p = 0,33

Anova ^{2*} p = 0,03 (a=b; a=c; b≠c); ^{2**} p = 0,06; teste T ^{2#} p = 0,19; ^{2##} p = 0,26

Anova ^{3*} p = 0,04 (a=b;b=c;a≠c); ^{3**} p = 0,01 (a≠b; a=c; b=c); teste T ^{3#} p = 0,12; ^{3##} p = 0,57

A hipoglicemia esteve presente na evolução de dez internações (12,5%), sendo que apenas duas destas eram a primeira descompensação do DM1. Os valores da glicemia no momento da hipoglicemia variaram de 14 a 48 mg/dl (33 ± 12) e a hora do diagnóstico variou de 3 a 25 (13 ± 6). Não foi observada associação significativa entre a presença de hipoglicemia e sexo ($\chi^2_{c(1)} = 0,25$; $p = 0,62$) (Tabela 17) e a classificação da CAD ($\chi^2_{c(2)} = 1,07$; $p = 0,59$) (Tabela 18).

Tabela 17 - Presença de hipoglicemia em relação ao sexo nas 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.

		Sexo		Total
		Feminino	Masculino	
Hipoglicemia	Sim	6	4	10
	Não	33	31	64
Total		39	35	74

Tabela 18 - Presença de hipoglicemia em relação à gravidade da CAD nas 74 internações no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre 1994 e 2003.

		Gravidade CAD			Total
		Leve	Moderada	Grave	
Hipoglicemia	Sim	3	2	5	10
	Não	11	20	33	64
Total		14	22	38	74

Apenas um caso (2%) ou uma internação (1%) evoluiu com edema cerebral e óbito. Foi uma menina de 3,4 anos que em 2001 durante a primeira descompensação do DM1 internou na UTI em choque e comatosa, com glicemia de 372 mg/dl, pH 7,09, bicarbonato 6,1 mEq/l, potássio 3,7 mEq/l, sódio 136 mEq/l; fez uso de SF 0,9% em volume de 30 ml/kg/hora nas primeiras 6 horas e 110 ml/kg/hora após, usou potássio

endovenoso na dose de 0,3 a 0,5 mEq/kg/hora e apresentou sinais clínicos de edema cerebral com 30 horas de tratamento, irreversível, evoluindo a óbito. As características clínicas e laboratoriais desta paciente não diferiram de outros que não apresentaram edema cerebral.

O início (em horas) da dieta oral variou de 2 a 45 (20 ± 10) e a introdução (em horas) da insulina NPH de 3 a 24 (18 ± 7).

O tempo total (em horas) de tratamento da CAD foi 6 a 80 (27 ± 14). Quando o tempo de tratamento foi analisado com relação às variáveis sexo, idade, tempo de DM1, classificação da CAD (formas moderada e grave), local de internação (PS e UTI), presença de choque ou coma à admissão, tempo de fluidoterapia (de 7 a 12 horas e mais que 12 horas) e tempo de normalização do pH e glicemia, somente o tempo de fluidoterapia, o PS como local de internação e o tempo de normalização completa do pH foram significativos, conforme modelo apresentado abaixo:

R² ajustado	Modelo
0,489	$T = 1,051 + 0,441(TS2) - 0,115(PS) + 0,201(TS1) + 0,153(TpH)$

T = tempo (em horas) de tratamento;

TS2 = tempo de soro (0 = abaixo de 12 horas, 1 = acima de 12 horas);

PS (0 = outro local; 1 = PS);

TS1 = tempo de soro (0 = abaixo de 6 horas e acima de 12 horas; 1 = entre 7 e 12 horas); TpH = tempo de normalização do pH (0 = abaixo de 24 horas; 1 = acima de 24 horas)

DISCUSSÃO

A incidência mundial do DM1 varia de 0,1/100.000/ a 36,8/100.000/ano e, no Brasil, dados de São Paulo mostram valor próximo a 8/100.000/ano (FERREIRA et al., 1993; KARVONEN et al., 2000). Apesar de todos os conhecimentos e estratégias terapêuticas adquiridas nas últimas décadas, tanto para o tratamento do DM1 como para a CAD, não há diminuição das taxas de mortalidade na CAD (WHITE, 2000). Estes dados mostram a importância de se conhecer a população de DM1 que apresenta CAD, no sentido de encontrar características que possam auxiliar na sua prevenção ou na diminuição da sua mortalidade (REWERS et al, 2002).

As 74 internações por CAD avaliadas no presente estudo ocorreram em 49 pacientes com DM1, sendo que 37 destes (75,5%) tiveram uma única internação no período de 10 anos do estudo. As outras 37 internações (50%) foram relativas aos demais 12 pacientes. Portanto, alguns pacientes são responsáveis pela metade das internações, apontando para a necessidade de intervenção maior e mais enfática no tratamento ambulatorial do DM1, especialmente na educação, visto que, segundo a literatura, em cerca de 75% dos casos a CAD está associada ao não uso ou uso inadequado da insulina (DCCT, 1993; ROSILIO et al, 1998; KEENAN et al, 2002; CHIASSEON et al., 2003; DUNGER et al., 2004). Os pais ou responsáveis devem estar estreitamente envolvidos no tratamento, visto que a média de idade dos pacientes internados foi 9,9 anos e variou de 10 meses a 14 anos e 6 meses.

Outro fator precipitante importante da CAD é a infecção (20 a 25%), sendo a pneumonia e a infecção do trato urinário os tipos mais comuns (KITABCHI et al., 2004; TRACHTENBARG, 2005). Em nosso estudo, a infecção esteve presente como fator desencadeante, único ou associado a outro, em 20% dos casos; porém as infecções de VAI e de TU foram as menos frequentes, sendo a infecção de VAS a mais comum, mostrando que mesmo infecções leves são capazes de precipitar o aparecimento da CAD em pacientes com controle crônico irregular do DM1.

Em 27% das internações (41% dos casos), a CAD foi a primeira manifestação do DM1. Apesar de coincidir com dados mundiais que mostram variação entre 15 e 67% (LEVY-MARCHAL et al., 1992; PINKEY et al., 1994; KOMULAINEN et al., 1996; SMITH et al., 1998), este número provavelmente seria bastante menor após um programa

de treinamento dos pediatras da rede básica de saúde para o reconhecimento precoce do DM1.

Desde 1992 a Secretaria Estadual de Saúde passou a fornecer ao Ambulatório de Diabetes em Pediatria – HC – UNICAMP tiras reagentes para determinação de glicose e cetona na urina e glicemia. Porém a constância da distribuição aos pacientes só ocorreu a partir do fim do ano de 1997, quando tal doação foi orçamentada (LEMOS-MARINI et al, 2000). Quando comparamos, entretanto, o número de internações de pacientes já com diagnóstico de DM1 (a maior parte acompanhada em nosso Ambulatório) em relação às dos pacientes sem diagnóstico anterior antes e depois desse período, não foi observada diferença significativa, o mesmo ocorrendo em relação ao de 1999. Somente encontrou-se diferença, isto é, internações de pacientes já com diagnóstico de DM1 em número menor que internações por primeira descompensação a partir do ano de 2000.

Quando analisadas separadamente as internações, a partir do ano de 2000, de pacientes já diagnosticados, observou-se que um paciente teve 3 internações (uma em 2000, uma em 2001 e uma em 2002), um paciente teve 2 internações em 2003 e as demais foram casos isolados. Houve, portanto, um provável melhor controle dos pacientes acompanhados ambulatorialmente visto que apenas dois pacientes foram responsáveis por 5 (42%) das 12 internações.

Quando comparados com relação ao sexo, não houve diferença significativa entre internações de pacientes já com diagnóstico de DM1 e com primeira descompensação. Porém quando comparados com relação à idade menor que 9 anos e maior ou igual a 9 anos, há diferença significativa, evidenciando, conforme já descrito em literatura, ocorrência mais freqüente de internações por primeira descompensação em pacientes menores.

Quanto à gravidade da CAD à admissão, 51% foram consideradas graves e apenas 19% leves. Apesar de não haver dados relatando freqüência de apresentação de cada um destes grupos em outros serviços, pode-se inferir que, mais uma vez, há aqui refletido o mau controle domiciliar dos pacientes, associado muitas vezes à demora da busca pelo serviço de saúde ou ao atendimento inadequado em unidades básicas de saúde, que antecede o encaminhamento ao serviço terciário de referência.

A maior parte dos casos foi internada no PS, onde eram inicialmente avaliados. Quando avaliada a gravidade com relação ao local de internação, observa-se que, conforme previsto, os casos mais graves foram internados na UTI com maior frequência. O fato de alguns casos graves terem sido encaminhados à enfermaria ou permanecido no PS, ocorreu, provavelmente pela não disponibilidade de vagas, visto que se trata de serviço público e terciário, com grande demanda de pacientes graves. Os casos mais leves foram encaminhados à enfermaria, provavelmente por ser o setor onde o monitoramento constante clínico e laboratorial do paciente nem sempre é possível e também por haver necessidade, em alguns casos, da orientação educacional do tratamento contínuo do DM1.

O presente estudo também demonstrou que o tempo decorrido de tratamento foi diretamente proporcional às alterações laboratoriais iniciais, evidenciando a importância do monitoramento glicêmico domiciliar e do reconhecimento precoce pelos familiares da hiperglicemia mantida e de seus sintomas, diminuindo assim o tempo de tratamento e, conseqüentemente, os gastos. O último consenso para o tratamento do DM1 recomenda que casos de hiperglicemia com cetose e sem acidose devem ser tratados domiciliarmente pelo telefone, com ajuda de equipe treinada ou na unidade básica de saúde mais próxima do domicílio (WHITE, 2003; DUNGER et al., 2004). Também, deve-se enfatizar que a normalização da glicemia ocorreu muito antes da normalização do pH e do bicarbonato, evidenciando a atenção que os médicos devem ter tanto para evitar a hipoglicemia como para manutenção do tratamento até completa normalização metabólica.

O uso de bicarbonato no tratamento da CAD não é recomendado, visto que vários estudos já demonstraram ausência de benefícios e aumento dos riscos (VIALON et al., 1999; GLASER et al., 2001). Porém, há falta de estudos comparando seu uso em pacientes muito graves, com acidemia grave e mantida, a despeito do tratamento adequado da CAD. No presente estudo, o bicarbonato endovenoso foi utilizado em apenas três internações (4%), todas na UTI, sendo que seu uso talvez seja justificado pelo fato de serem todas em pacientes graves, com acidemia e bicarbonato sérico bastante baixos e, em duas delas, a infusão de bicarbonato ocorreu após mais de dez horas de tratamento adequado, provavelmente devido a não melhora do pH e do bicarbonato com o tratamento habitual da CAD.

Com relação ao potássio, este estudo comprovou que, na maioria das internações, o potássio sérico inicial estava normal ou elevado, com apenas 8% apresentando hipopotassemia à admissão. A hiper ou normopotassemia na admissão é esperada pela própria fisiopatologia da CAD. Porém, sabe-se que sempre há déficit do *pool* global de potássio, a não ser que o paciente encontre-se em insuficiência renal. Por esse motivo, recomenda-se a reposição de potássio em todos os casos de CAD, como ocorreu nos pacientes deste estudo. Porém, a dose utilizada para a reposição não apresentou associação significativa com valor sérico inicial. É possível que outros valores de potássio durante o tratamento tenham sido levados em consideração na escolha da dose de reposição. O início da reposição variou de 1 a 10 horas, evidenciando que o início tardio ocorreu em alguns casos, sendo que a literatura recomenda a reposição assim que se inicie a fluidoterapia de manutenção e quando não há dúvidas quanto ao funcionamento normal do sistema renal (CHIASSON et al., 2003; WHITE, 2003; KITABCHI et al., 2004). Apesar disso, a dose de reposição do potássio apresentou associação significativa em relação à presença de choque e ao local de internação, sendo utilizadas doses maiores nos casos nos quais havia presença de instabilidade hemodinâmica e nos casos internados em UTI, conforme esperado.

Quanto à fluidoterapia, a solução salina 0,9% foi predominantemente utilizada, sendo que nas primeiras 6 horas o volume variou de 5 a 110 ml/kg/h e da 7^a à 24^a hora variou de 10 a 200ml/kg/h. Quando analisado o volume de fluido utilizado com relação à gravidade da CAD, houve diferença significativa do volume infundido de 7 a 24 horas com relação à gravidade (pacientes mais graves receberam volume maior) e do volume total com relação à gravidade e local de internação (pacientes na UTI receberam maior volume). Para interpretação desses dados, deve-se lembrar que as primeiras horas de fluidoterapia eram, na maioria das vezes, realizadas no PS, exceto nos casos que apresentavam choque ou coma, os quais eram rapidamente encaminhados à UTI. Esse resultado estaria de acordo com o previsto, se tivesse sido encontrada diferença significativa no volume infundido com relação à presença de coma e choque, isto é, infusão mais cautelosa no primeiro e mais vigorosa na presença do último. O fato de não haver associação significativa do volume utilizado nas primeiras 6 horas com a gravidade da CAD evidencia possível excesso na oferta hídrica, a qual deveria ser limitada a 40ml/kg nas primeiras 4 horas, exceto na

presença de choque. Apesar de constar como recomendação na maioria dos protocolos, a associação entre volume infundido e risco de edema cerebral ainda permanece controversa (EDGE et al., 2001; GLASER et al., 2001; WHITE, 2003; KITABCHI et al., 2004).

A hipoglicemia ocorreu em 12,5% das internações e não apresentou associação significativa com o sexo ou com a gravidade da CAD. Sabe-se que com o advento do uso de infusão contínua de baixas doses de insulina a hipoglicemia, que era complicação freqüente durante o tratamento da CAD, com incidências acima de 25%, tornou-se menos comum (CHIASSON et al., 2003; KITABCHI et al., 2004). Estudo realizado por Malone et al. (1992), em pacientes adultos, não identificou fatores de risco para hipoglicemia precoce (ocorridas nas primeiras 48 horas de internação) e identificou o jejum como o principal fator de risco para a hipoglicemia tardia. Regressão logística associou o jejum com risco aumentado de hipoglicemia em qualquer momento da internação. Portanto, a ocorrência de um grande número de episódios de hipoglicemia em nosso estudo pode dever-se ao fato de haver a recomendação de início de dieta via oral apenas após recuperação da acidose, apesar de não haver em nossa estatística, nenhum caso de hipoglicemia tardia.

O único caso deste estudo que apresentou edema cerebral, com manifestação clínica e evolução para óbito, não tinha características clínicas ou laboratoriais diferentes dos demais pacientes. Portanto, a incidência de edema cerebral de 1% neste estudo não difere da descrita na literatura, que varia de 0,2 a 2% (MUIR, 1985; EDGE et al., 2001; GLASER et al., 2001; WHITE, 2003). A mortalidade na nossa amostra é semelhante também à encontrada em estudo realizado no Instituto da Criança por Liberatore Júnior avaliando 83 pacientes com CAD de 1988 a 1994.

O tempo total de tratamento neste estudo apresentou correlação com o tempo de fluidoterapia, com o local de internação e com o tempo de normalização do pH. Estes dados mostram, indiretamente, relação com a gravidade do caso.

Apesar da heterogeneidade de pessoas e locais envolvidos na realização e descrição do tratamento destes casos, os dados encontrados nos prontuários e analisados são relativamente homogêneos, o que de certa forma, denota a importância da padronização e da utilização do bom senso no tratamento.

Portanto, levando-se em conta os dados deste grupo de internações por CAD, esta complicação predominou em um grupo restrito de crianças, freqüentemente do sexo feminino, com idade abaixo de 10 anos, com manifestação grave, porém com evolução favorável e poucas complicações.

A partir dos resultados desse trabalho podemos dar algumas sugestões para que os cuidados aos pacientes com DM1 sejam cada vez mais aprimorados, além de, certamente, diminuir os custos com esta doença tão prevalente na infância. A primeira sugestão é de que haja um treinamento dos médicos responsáveis pelo atendimento primário destes pacientes, visando um melhor reconhecimento dos sinais e sintomas do DM1 e conseqüente diminuição do número de casos de CAD como primeira descompensação e da gravidade destes. Uma outra sugestão seria a modificação do protocolo de nosso serviço. Primeiramente, modificando sua forma, tornado-o talvez um fluxograma que leve em consideração mais de uma possível evolução. Além disso, alguns pontos específicos devem ser modificados, como a reposição de potássio, que deve ser mais enfaticamente recomendada e cuja dose deve ser escolhida em função do valor laboratorial. A dieta oral também deve ser incluída no protocolo e talvez deva ser iniciada assim que o paciente apresente glicemia abaixo de 200 mg/dl e esteja com bom nível de consciência e sem vômitos, evitando assim a hipoglicemia.

CONCLUSÕES

Na análise das 74 internações por CAD no Departamento de Pediatria da FCM – HC – UNICAMP no período de janeiro de 1994 a dezembro de 2003, pode-se concluir que:

1. o tempo necessário para a normalização da glicemia foi bastante menor que para a normalização da acidose;
2. em apenas 3 internações (4%) foi necessário o uso do bicarbonato endovenoso;
3. o edema cerebral ocorreu em apenas 1 caso (2%) e que corresponde a 1 internação (1%), e foi o único caso que evolui para óbito;
4. o tempo total de tratamento variou de 6 a 80 horas;
5. os dados encontrados são comparáveis aos da literatura mundial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, 28 (suppl. 1): 37-42, 2005.

ARIEFF, A. F.; KLEEMAN, C. R. Cerebral edema in diabetic comas: effects of hyperosmolality, hyperglycemia and insulin in diabetic rabbits. **J Clin Endocrinol Metab**, 38: 1057-67, 1974.

BRATTON, S. L.; KRANE, E. J. Diabetic ketoacidosis. Pathophysiology, management and complications. **J Int Care Med**, 7: 199-211, 1992.

BUREAU, M. A.; BÉGIN, R.; BERTHIAUME, Y.; SHAPCOTT, D.; KHOURY, K.; GAGNON, N. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. **J Pediatr**, 96: 968-73, 1980.

CAHILL, G. F. JR. Physiology of insulin in man. **Diabetes**, 20: 785-99, 1981.

CAMPOS, J. J. B.; ALMEIDA, H. G. G.; IOCHIDA, L. C.; FRANCO, L. J. Incidência de diabetes mellitus insulino-dependente (tipo 1) na cidade Londrina, PR – Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 42: 36-44, 1998.

CARLOTTI, A. P. C. P.; BOHN, D.; HALPERIN, M. L. Importance of timing of risk factors for cerebral oedema during therapy for diabetic ketoacidosis. **Arch Dis Child**, 88: 170-3, 2003.

CHIASSEON, J.; NAHLA, A.; BÉLANGER, R.; BERTRAND, S.; BEAUREGARD, H.; ÉKOÉ, J-M. et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. **Can Med Am J**, 168: 859-66, 2003.

CRYER, P. E.; GERICH, J. E. Glucose counterregulation, hypoglycemia, and intensive insulin therapy in diabetes mellitus. **N Engl J Med**, 313: 232-41, 1985.

CURTIS, J. R.; TO, T.; MUIRHEAD, S.; CUMMINGS, E.; DANEMAN, D. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in Ontario children. **Diabetes Care**, 25: 1591-6, 2002.

DAHLQUIST, G.; KÄLLÉN, B. Mortality in childhood-onset type 1 diabetes. A population-based study. **Diabetes Care**, 28: 2384-7, 2005.

DCCT – THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med**, 329: 977-85, 1993.

DELANEY, M. F.; ZISMAN, A.; KETTYLE, W. M. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 29: 683-705, 2000.

DUCK, S. C.; WYATT, D. T. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. **J Pediatr**, 113: 10-14, 1988.

DUNGER, D. B.; EDGE, J. A. Predicting cerebral edema during diabetic ketoacidosis. **N Engl J Med**, 344: 302-3, 2001.

DUNGER, D. B.; SPERLING, M. A.; ACERINI, C. L.; BOHN, D. J.; DANEMAN, D.; DANNE, T. P. A. et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. **Arch Dis Child**, 89: 188-94, 2004.

EDGE, J. A.; HAWKINS, M. M.; WINTER, D. L.; DUNGER, D. B. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. **Arch Dis Child**, 85:16-22, 2001.

EDGE, J. A.; FORD-ADAMS, M. E.; DUNGER, D. B. Causes of death in children with insulin-dependent diabetes 1990-96. **Arch Dis Child**, 81: 318-23, 1999.

FELNER, E. I.; WHITE, P. C. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. **Pediatrics**, 108: 735-40, 2001.

FERREIRA, S. R. G.; FRANCO, L. J.; VIVOLO, M. A.; NEGRATO, C. A.; SIMÕES, A. C. P.; VENTURELI, C. R. Population-based incidence of IDDM in the state of Sao Paulo, Brazil. **Diabetes Care**, 16: 701-4, 1993.

GERICH, J. E.; LORENZI, M.; BIER, D. M.; SCHNEIDER, V.; TSALIKIAN, E.; KARAM, J. H. et al. Prevention of diabetic ketoacidosis by somatostatin: evidence for an essential role of glucagons. **NEJM**, 292: 985-89, 1975.

GLASER, N.; BARNETT, P.; MCCASLIN, I.; NELSON, D.; TRAINOR, J.; LOUIE, J. et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergence Medicine Collaborative Research Committee of American Academy of Pediatrics. **N Engl J Med**, 344: 264-9, 2001.

HALE, P. M.; REZVANI, I.; BRAUSTEIN, A. W.; LIPMAN, T. H.; MARTINEZ, M.; GARIBALDI, L. Factors predicting cerebral edema in young children with diabetic ketoacidosis and new onset type I diabetes. **Acta Paediatr**, 86: 626-31, 1997.

HARRIS, G. D.; FIORDALISI, I.; HARRIS, W. L.; MOSOVICH, L. L.; FINBERG, L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidosis. A retrospective and prospective study. **J Pediatr**, 117: 22-31, 1990.

HIRASING, R. A.; REESER, H. M.; DE GROOT, R. R.; RUWAARD, D.; VAN BUUREN, S.; VERLOOVE-VANHORICK, S. P. Trend in hospital admissions among children aged 0-19 years with type 1 diabetes in the Netherlands. **Diabetes Care**, 19: 431-4, 1996.

HOFFMAN, W. H.; STEINHART, C. M.; el GAMMAL, T.; STEELE, S.; CUADRADO, A. R.; MORSE, P. K. Cranial CT in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. **Am J Neuroradiol**, 9: 733-9, 1988.

INWARD, C. D.; CHAMBERS, T. L. Fluid management in diabetic ketoacidosis. **Arch Dis Child**, 86: 443-5, 2002.

JAYASHREE, M.; SINGHI, S. Diabetic Ketoacidosis: predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of a developing country. **Ped Crit Care Med**, 5: 427-33, 2004.

KARVONEN, M.; VIK-KAJANDER, M.; MOLTCHANOVA, E.; LIBMAN, I.; LAPORTE, R.; TUOMILEHTO, J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. **Diabetes Care**, 23: 1516-26, 2000.

KEENAN, H. T.; FOSTER, C. M.; BRATTON, S. L. Social factors associated with prolonged hospitalization among diabetic children. **Pediatrics**, 109: 40-4, 2002.

KITABCHI, A. E.; UMPIERREZ, G. E.; MURPHY M. B.; BARRETT, E. J.; KREISBERG, R. A.; MALONE, J. I. et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. **Diabetes Care**, 24: 131-53, 2001.

KITABCHI, A. E.; UMPIERREZ, G. E.; MURPHY, M. B.; BARRETT, E. J.; KREISBERG, R. A.; MALONE, J. I. et al. Hyperglycemics crises in diabetes. **Diabetes Care**, 27 (suppl. 1): S94-102, 2004.

KOMULAINEN, J.; LOUNAMAA, R.; KNIP, M.; KAPRIO, E. A.; AKERBLOM, H. K. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. **Arch Dis Child**, 75: 410-5, 1996.

KRANE, E. J.; ROCKOFF, M. A.; WALLMAN, J. K.; WOLFSDORF, J. I. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. **N Engl J Med**, 312: 1147-51, 1985.

LAWRENCE, S. E.; CUMMINGS, E. A.; GABOURY, I.; DANEMAN, D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. **J Pediatrics**, 146: 688-692, 2005.

LEMO-MARINI, S. H. V., LIMA, M. C.; GUERRA-JÚNIOR, G.; PAULINO, M. F. V. M.; MINICUCCI, W. J. A importância dos controles domiciliares na redução de internação em portadores de diabetes mellitus tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 44: 215-9, 2000.

LEVY-MARCHAL, C.; PAPOZ, L.; DE BEAUFORT, C.; DOUTREIX, J.; FROMENT, V.; VOIRIN, J. E. et al. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. **Diabet Med**, 9: 279-84, 1992.

LIBERATORE JÚNIOR, R. R. **Contribuição ao Estudo da Cetoacidose Diabética na Infância**. São Paulo, 1995 (tese-mestrado-Universidade Estadual de São Paulo-USP).

MAGEE, M. F.; BHATT, B. A. Management of decompensated diabetes. **Crit Care Clin**, 17: 75-105, 2001.

MALERBI, D. A.; FRANCO, L. J; THE BRAZILIAN COOPERATIVE GROUP ON THE STUDY OF DIABETES PREVALENCE. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 years. **Diabetes Care**, 15: 1509-16, 1992.

MALONE, M. L.; KLOS, S. E.; GENNIS, V. M.; GOODWIN, J. S. Frequent hypoglycemic episodes in the treatment of patients with diabetes ketoacidosis. **Arch Intern Med**, 152: 2472-7, 1992.

MUIR, A. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis: a look beyond rehydration. **J Clin Endocrinol Metab**, 85: 509-13, 1985.

PINKEY, J. H.; BINGLEY, P. J.; SAWTELL, P. A.; DUNGER, D. B. GALE, E. A. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. The Bart's-Oxford Study Group. **Diabetologia**, 37: 70-4, 1994.

PRESS, M.; TAMBORLANE, W. V.; SHERWIN, R. S. Importance of raised growth hormone levels in mediating the metabolic derangements of diabetes. **N Engl J Med**, 310: 810-5, 1984.

REWERS, A.R.; CHASE, H. P.; MACKENZIE, T.; WALVARENS, P.; ROBACK, M.; REWERS, M. et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. **JAMA**, 287: 2511-18, 2002.

RIZZA, R. A.; CRYER, P. E.; HAYMOND, M. W.; GERICH, J. E. Adrenergic mechanisms of catecholamine action on glucose homeostasis in man. **Metabolism**, 29 (suppl. 1): 1155-63, 1980.

RIZZA R. A.; MANDARINO, L.; GERICH, J. E. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. **J Clin Endocrinol Metab**, 54: 131-8, 1982a.

RIZZA R. A.; MANDARINO, L.; GERICH, J. E. Effects of growth hormone on insulin action in man. Mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production, and impaired stimulation of glucose utilization. **Diabetes**, 31: 663-9, 1982b.

ROSENBLOOM, A. L.; HANAS, R. Diabetic ketoacidosis (DKA): treatment guidelines. **Clin Pediatr**, 35: 261-6, 1996.

ROSILIO, M.; COTTON, J.; WIELICZKO, M.; GENDRAULT, B.; CAREL, J.; COUVARAS, O. et al. Factors associated with glycemic control: a cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, 21: 1146-53, 1998.

RUTLEDGE, J.; COUCH, R. Initial fluid management of diabetic ketoacidosis in children. **Am J Em Med**, 18: 658-60, 2000.

SACCA, L.; VIGORITO, C.; CICALA, M.; CORSO, G.; SHERWIN, R. S. Role of gluconeogenesis in epinephrine-stimulated hepatic glucose production in humans. **Am J Physiol**, 245: 294-302, 1983.

SCHADE, D. S.; EATON, R. P. Glucagon regulation of plasma ketone body concentration in human diabetes. **J Clin Invest**, 56: 1340-4, 1975.

SHAMOON, H.; HENDLER, R.; SHERWIN, R. S. Altered responsiveness to cortisol, epinephrine, and glucagon in insulin-infused juvenile-onset diabetics. A mechanism for diabetic instability. **Diabetes**, 29: 284-91, 1980.

SMITH, C.P.; FIRTH, D.; BENNETT, S.; HOWARD, C.; CHISHOLM, P. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. **Acta Paediatr**, 87:537-41, 1998.

SPERLING, M. A. Diabetic ketoacidosis. **Pediatr Clin North Am**, 31: 591-610, 1984.

TRACHTENBARG, D.E. Diabetic ketoacidosis. **Am Fam Physician**, 71: 1705-14, 2005.

VAN DER MUELEN, J. A.; KLIP, A.; GRISTEIN, S. Possible mechanism for cerebral oedema in ketoacidosis. **Lancet**, 2: 306-8, 1987.

VIALLO, A.; ZENI, F.; LAFOND, P.; VENET, C.; TARDY, B.; PAGE, Y.; BERTRAND, J. C. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? **Crit Care Med**, 27:2690-3, 1999.

WALLACE, T. M.; MATTHEWS, D. R. Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis. **Q J Med**, 97: 773-780, 2004.

WHITE, N. H. Diabetic Ketoacidosis in children. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 29: 657-81, 2000.

WHITE, N.H. Management of diabetic ketoacidosis. **Rev Endocr Metabol Disord**, 4: 343-53, 2003.

ANEXOS

PROTOCOLO 1: Utilizado no PS e na Enfermaria de Pediatria do HC – UNICAMP até meados de 2000.

- Insulina regular, em “bolus”, na dose de 0,1U/kg.

Reparação (A duração da reparação deve ser de 4 a 6 horas, exceto se houver choque hipovolêmico, quando a reparação deve ser feita o mais rápido possível):

- SF 20-40 ml/kg/h (máx 1000ml/h)
- Insulina Regular 0,1U/kg/h (max 7U/h)

Manutenção:

- se glicemia acima de 250-300 mg/dl
 - SF= volume basal + perdas
 - Insulina 0,1U/kg/h
- se glicemia em torno de 250-300mg/dl com acidose não corrigida
 - SG5%= volume basal + perdas
 - Insulina 0,05 a 0,1U/kg/h
 - 4g de glicose para cada 1U de insulina se até 30 kg
 - 3g de glicose para cada 1U de insulina se maior de 30 kg
- se glicemia em torno de 250-300mg/dl com acidose corrigida
 - Suspende jejum via oral
 - Insulina 0,2U/kg via subcutânea (max 10U)
 - Dieta geral para diabético
 - Insulina 0,2U/kg SC a cada 4-6h (max 5U)

Potássio: a partir da segunda hora, se paciente com diurese adequada e potássio sérico < 6 mEq/l, iniciar administração de potássio. Se valor sérico entre 4,5 e 6 mEq/l, ofertar 40 a 50 mEq/l da manutenção e se inicial menor que 4,5mEq/l, ofertar 0,4 a 0,5 mEq/kg/h e acompanhar com dosagens seriadas.

PROTOCOLO 2: Posteriormente, o protocolo foi revisado, sendo utilizado de meados de 2000 até o momento no PS e na Enfermaria de Pediatria do HC - UNICAMP.

- 1ª hora: 15ml/kg SF0,9%
- Gasometria arterial de entrada
- 2ª hora: 15ml/kg SF0,9% + insulina simples 0,05U/kg
- Gasometria arterial ao final da 2ª hora
- 3ª a 8ª hora
- acesso venoso A: reparação 5ml/kg + reposição de perdas – 2ml/kg de diurese (máximo de 50ml/h) (Ringer lactato ou SF0,9%)
- acesso venoso B: basal (SG5% + potássio* 5 mEq/100ml) + insulinoterapia 1U/6 a 8g de glicose (* = desde que tenha ocorrido diurese)
- 8ª a 24ª hora: soro para 4 horas
- acesso venoso A: reparação 10ml/kg SF0,9% ou Ringer lactato + reposição de perdas nas últimas 4 horas – 2ml/kg/h de diurese
- acesso venoso B: basal SG5% ou SG10% + insulinoterapia 1U/6 a 8g de glicose + potássio 5 mEq/100ml
- Quando acidose corrigida, suspender jejum via oral, fazer 0,2U/kg SC a cada 4 a 6 h se necessário e oferecer dieta para diabético.

Protocolo para revisão dos casos de CETOACIDOSE DIABÉTICA internados no Departamento de Pediatria do HC – UNICAMP entre Janeiro de 1994 e Dezembro de 2003.

Nome: _____ HC: _____

Data de nascimento: _____ Sexo: () M () F

Data de internação: _____ Internação: () PS () UTI () Enfermaria ()

Tempo de DM: _____

Controle crônico: () bom () regular () ruim Dose de insulina: _____

Sintomas principais nesta internação e tempo: _____

Exame Físico na admissão: Peso: ____ choque: sim () não () coma: sim () não ()

Exames de entrada: Glicemia: _____ pH: _____ HCO₃: _____

Na: _____ K: _____ Ca: _____ Mg: _____

Volume hídrico reposto (EV):

1ª hora: _____ (_____ SF _____ RL _____ SG _____)

2ª hora: _____ (_____ SF _____ RL _____ SG _____)

3ª a 6ª horas: _____ (_____ SF _____ RL _____ SG _____)

7ª a 12ª horas: _____ (_____ SF _____ RL _____ SG _____)

13ª a 24ª horas: _____ (_____ SF _____ RL _____ SG _____)

Após 24ª hora: _____ (_____ SF _____ RL _____ SG _____)

Total: _____ (_____ SF _____ RL _____ SG _____)

Uso de insulina:

1ª hora: _____ R () N () EV () SC () IM ()

2ª hora: _____ R () N () EV () SC () IM ()

3ª a 6ª horas: _____ R () N () EV () SC () IM ()

7ª a 12ª horas: _____ R () N () EV () SC () IM ()
 13ª a 24ª horas: _____ R () N () EV () SC () IM ()
 Após 24ª hora: _____ R () N () EV () SC () IM ()
 Total: _____ R () N () EV () SC () IM ()

Uso de bicarbonato:

Quando: _____ Dose: _____ Tempo de uso: _____

Motivo: _____

Reposição eletrolítica:

K (EV): Quando iniciou: _____ Dose: _____ Tempo de uso: _____ K

(oral): Quando iniciou: _____ Dose: _____ Tempo de uso: _____

Tempo para:

Glicemia até 300 mg%: _____ até 250 mg%: _____ ≤ 200 mg%: _____

pH: > 7,1 e < 7,2: _____ > 7,2 e < 7,3: _____ ≤ 7,3: _____

HCO₃: > 10 e < 12: _____ > 12 e < 15: _____ ≤ 15: _____

K: normalização: _____

Tempo para início da insulina N: _____

Tempo para início da dieta oral: _____

Intercorrências:

Hipoglicemia: (quando, valor e como foi tratada): _____

Edema cerebral: (quando, sintomas, exames e como foi tratado): _____

Outras: (infecciosas, traumáticas, ...) _____

Data de alta: _____ Óbito: _____ Motivo: _____

**Dados clínicos e laboratoriais das 74 internações no Departamento de
Pediatria – HC – UNICAMP entre janeiro de 1994 e dezembro de 2003.**

Caso	Ano internação	Sexo	Idade	Local Internação	Tempo DM	Gravidade CAD	Coma	Choque
1	1996	F	14,2	Enfermaria	0	Moderada	Não	Não
2	1995	M	9,4	PS	4,8	Grave	Não	Não
2	1996	M	9,6	PS	5,1	Leve	Não	Não
2	1999	M	12,7	PS	8,2	Grave	Não	Sim
2	1999	M	13,3	PS	8,8	Grave	Não	Sim
2	2000	M	14,0	PS	9,5	Moderada	Não	Não
3	1995	M	10,5	UTI	8,9	Grave	Sim	Sim
4	1995	F	12,8	PS	6,9	Grave	Não	Não
4	1995	F	13,3	PS	7,3	Grave	Não	Não
5	1995	F	12,9	PS	5,0	Grave	Sim	Não
5	1996	F	14,3	PS	5,9	Moderada	Não	Não
6	1995	M	7,4	PS	6,0	Moderada	Não	Não
6	1996	M	8,5	PS	6,8	Moderada	Não	Não
6	1996	M	8,6	PS	7,2	Leve	Não	Não
6	1997	M	10,0	PS	8,4	Leve	Não	Não
7	1994	F	13,7	PS	2,7	Moderada	Não	Não
8	1994	F	0,9	PS	0,6	Leve	Não	Não
9	1994	M	7,9	UTI	0,8	Grave	Não	Não
10	1999	M	9,3	Enfermaria	6,4	Moderada	Não	Não
11	1995	F	12,4	UTI	4,3	Grave	Sim	Não
12	1994	M	9,5	UTI	0,0	Grave	Não	Sim
12	1994	M	9,8	PS	0,3	Grave	Não	Sim
12	1994	M	10,0	Enfermaria	0,5	Grave	Não	Não
13	1994	F	12,4	UTI	5,5	Grave	Sim	Não
14	1995	M	11,1	PS	0,0	Moderada	Não	Não
14	1996	M	12,6	PS	1,5	Moderada	Não	Não
15	1995	F	12,8	Enfermaria	0,5	Grave	Não	Não
16	1995	F	11,6	UTI	0,0	Grave	Sim	Sim
17	1996	F	14,5	PS	4,7	Grave	Sim	Não
17	1996	F	10,9	Enfermaria	5,0	Leve	Não	Não
17	1997	F	11,6	Enfermaria	5,7	Leve	Não	Não
17	1998	F	12,0	PS	6,1	Leve	Não	Não
17	1998	F	12,5	Enfermaria	6,4	Leve	Não	Não
18	1997	M	4,3	UTI	1,6	Moderada	Não	Não
19	1997	F	11,2	PS	1,3	Grave	Não	Sim
19	1997	F	11,7	Enfermaria	1,8	Grave	Não	Não
19	1998	F	12,0	PS	2,2	Grave	Não	Sim

Idade = anos; PS = Pronto Socorro; Tempo DM = anos;

UTI = Unidade de Terapia Intensiva; Enf = Enfermaria Geral

Caso	Ano internação	Sexo	Idade	Local Internação	Tempo DM	Gravidade CAD	Coma	Choque
19	1998	F	12,5	Enfermaria	2,7	Grave	Não	Sim
20	1999	F	10,7	UTI	0,0	Grave	Não	Não
20	2001	F	12,4	PS	1,7	Moderada	Não	Não
21	1996	M	13,8	PS	0,4	Grave	Não	Não
22	2003	F	12,0	PS	0,6	Moderada	Não	Não
22	2003	F	11,3	UTI	7,0	Moderada	Não	Não
23	1999	F	13,8	UTI	2,3	Grave	Não	Sim
24	2000	F	3,6	PS	0,0	Grave	Não	Não
25	1998	F	11,9	Enfermaria	2,3	Grave	Não	Não
26	2001	F	11,3	PS	0,0	Leve	Sim	Não
27	1998	M	9,9	UTI	9,8	Grave	Não	Não
28	1999	F	10,3	PS	1,9	Grave	Não	Não
29	1997	M	6,3	Enfermaria	0,0	Moderada	Não	Não
30	1998	F	6,0	PS	0,0	Moderada	Não	Não
31*	2001	F	3,4	UTI	0,0	Grave	Não	Sim
32	1998	F	2,2	PS	0,4	Grave	Sim	Não
33	1999	M	9,1	PS	1,4	Moderada	Não	Não
33	2000	M	9,7	Enfermaria	1,9	Moderada	Não	Não
33	2001	M	11,0	PS	3,3	Leve	Não	Não
33	2002	M	11,6	UTI	3,8	Grave	Não	Sim
34	1999	M	2,4	PS	0,0	Leve	Sim	Não
35	2002	M	11,0	UTI	0,0	Grave	Não	Sim
36	1998	F	10,0	3	0,0	Leve	Não	Não
36	2000	F	11,5	Enfermaria	1,4	Grave	Não	Não
37	1999	F	11,3	PS	4,0	Grave	Sim	Não
38	1999	F	11,9	PS	6,0	Moderada	Não	Não
39	2001	M	1,9	UTI	0,2	Grave	Não	Sim
40	2000	F	5,8	UTI	0,7	Grave	Não	Sim
41	2000	M	11,8	PS	0,0	Leve	Sim	Não
42	2001	M	11,7	Enfermaria	10,0	Moderada	Não	Não
43	2000	F	10,6	Enfermaria	0,0	Moderada	Não	Não
44	2001	M	1,7	UTI	0,0	Grave	Não	Sim
45	2001	M	2,3	PS	0,0	Moderada	Sim	Não
46	2001	M	9,4	PS	0,0	Leve	Não	Não
47	2002	M	11,4	UTI	1,7	Moderada	Não	Não
48	2002	F	6,7	UTI	0,0	Grave	Não	Sim
49	2003	M	4,3	UTI	0,0	Grave	Sim	Não

Idade = anos; PS = Pronto Socorro; Tempo DM = anos;

UTI = Unidade de Terapia Intensiva; Enf = Enfermaria Geral; * = óbito

Caso	Glicemia inicial	Tempo gli nl	pH inicial	Tempo pH nl	HCO3 inicial	Tempo HCO3 nl	Na Inicial	K Inicial
1	378	5	7,12	12	7,3	24	134	4
2	478	2	7,10	24	3,1	24	129	5
2	307	3	7,28	6	13,5	6	129	4
2	502	9	7,00	18	1,8	18	131	4
2	491	3	7,09	24	4,9	24	123	5
2	328	9	7,14	24	3,7	24	124	4
3	753	5	7,01	24	5,1	24	135	5
4	647	6	6,90	12	4,2	36	136	5
4	737	4	6,92	36	8,2	36	137	6
5	235	2	7,05	18	4,5	36	151	5
5	381	3	7,17	18	7,3	18	134	5
6	834	5	7,15	5	10,7	5	135	4
6	566	6	7,20	6	12,4	6	133	6
6	574	5	7,28	5	13,7	4	136	5
6	582	4	7,22	6	13,8	5	136	5
7	456	4	7,14	12	10,6	12	134	5
8	285	1	7,29	2	7,4	3	131	5
9	238	3	7,09	24	7,0	24	133	5
10	343	3	7,16	12	4,5	12	123	6
11	364	4	6,78	36	2,8	36	135	4
12	347	3	6,90	24	2,0	36	134	5
12	450	5	7,05	18	7,6	18	131	5
12	622	6	7,00	36	4,4	36	139	6
13	287	1	7,10	12	2,5	12	138	5
14	750	6	7,25	12	10,3	12	136	4
14	382	3	7,14	24	12,0	18	140	4
15	663	4	7,09	36	6,8	18	128	5
16	976	6	6,96	24	2,6	18	135	5
17	448	5	7,19	36	7,8	12	134	6
17	559	18	7,29	0	14,1	36	130	4
17	437	12	7,29	18	13,0	24	134	5
17	390	5	7,25	12	12,6	18	129	5
17	467	5	7,28	18	8,4	24	124	6
18	373	3	7,14	12	5,7	18	126	6
19	571	3	7,12	12	3,0	24	149	5
19	397	6	7,09	24	5,0	36	128	4
19	461	6	7,12	24	2,7	36	138	4

Glicemia = mg/dl; HCO3 = mEq/l; Na = mEq/l; K = mEq/l

Caso	Glicemia inicial	Tempo gli nl	pH inicial	Tempo pH nl	HCO3 inicial	Tempo HCO3 nl	Na Inicial	K Inicial
19	401	4	7,08	18	2,7	24	130	4
20	693	18	7,07	12	3,7	36	132	4
20	326	4	7,19	24	10,4	18	132	5
21	287	1	7,07	18	8,6	12	138	5
22	323	3	7,15	18	8,3	12	138	5
22	543	12	7,24	18	9,1	12	128	5
23	278	4	6,99	12	2,4	24	146	3
24	532	4	7,06	18	3,1	18	114	5
25	323	3	7,15	18	2,9	24	127	5
26	270	5	7,30	6	11,8	6	126	4
27	649	4	7,07	24	2,4	36	118	5
28	313	2	7,06	18	2,7	24	135	4
29	586	5	7,19	24	4,4	24	130	4
30	732	6	7,11	18	4,4	36	120	6
31*	372	5	7,09	18	6,1	36	136	4
32	485	4	7,04	18	2,6	24	129	5
33	396	9	7,19	12	9,1	6	131	4
33	341	2	7,19	6	7,5	12	128	4
33	364	6	7,25	5	7,9	5	133	5
33	427	18	7,08	24	2,8	36	137	5
34	839	3	7,26	24	13,2	6	121	5
35	418	24	6,89	24	5,4	24	140	4
36	307	3	7,26	18	13,0	24	132	3
36	289	2	6,92	36	1,9	36	130	4
37	426	12	7,05	24	3,8	24	133	5
38	347	1	7,17	6	4,8	6	126	5
39	757	12	6,87	18	1,3	36	126	5
40	325	1	6,91	12	1,5	24	130	3
41	690	12	7,29	18	10,1	18	124	4
42	773	18	7,20	24	8,4	36	130	5
43	396	4	7,18	24	7,6	6	138	5
44	773	9	7,14	12	3,5	24	121	5
45	471	24	7,24	6	13,4	6	151	4
46	446	4	7,28	0	13,2	3	133	5
47	253	3	7,18	24	7,6	6	138	5
48	232	3	6,87	24	2,0	36	140	4
49	468	4	7,07	24	2,4	36	136	4

Glicemia = mg/dl; HCO3 = mEq/l; Na = mEq/l; K = mEq/l; * = óbito

Caso	Volume soro 6h	Volume soro 7-24h	Tempo soro	Hora SG	Hora HCO3	Dose HCO3	Hora K	Dose K
1	30	15	12	3			2	5
2	30	70	12	3			3	0,3 a 0,5
2	35	10	12	3			3	3 a 4
2	40	100	24	3			3	2,5
2	35	100	24	3			3	2,5
2	20	55	24	3			3	5
3	100	60	24	7			2	2,5
4	25	60	24	7			2	2,5
4	30	25	24	7			4	2,5
5	35	60	24	3			3	5
5	45	25	24	3			3	3 a 4
6	85	0	6				3	2,5
6	30	0	6				2	5
6	25	20	12	7			3	5
6	40	20	24	3			5	2,5
7	45	15	12	7			2	2,5
8	60	0	3				2	2,5
9	35	75	24	7			5	5
10	40	35	24	3			3	5
11	40	70	24	3			3	5
12	90	35	24	7	2	2,4	4	0,3 a 0,5
12	20	20	24	3			5	5
12	20	55	12	7			7	2,5
13	45	45	24	3			1	5
14	15	10	24	7			8	5
14	40	80	12	3			3	0,3 a 0,5
15	15	45	24	3			5	5
16	55	105	24	7			4	0,3 a 0,5
17	20	0	6	3			2	2,5
17	70	110	24	13			8	2,5
17	55	75	24	13			10	5
17	25	25	24	3			2	5
17	25	30	24	7			8	5
18	110	50	24	3			3	5
19	85	75	24	7			5	0,3 a 0,5
19	55	140	24	7			4	5
19	45	90	24	3			3	0,3 a 0,5

Volume = ml/Kg/hora; Tempo = horas; Dose HCO3 = mEq/Kg;

Dose K = mEq/ 100 ml ou 0,3 a 0,5 mEq/Kg/hora

Caso	Volume soro 6h	Volume soro 7-24h	Tempo soro	Hora SG	Hora HCO3	Dose HCO3	Hora K	Dose K
19	45	45	24	3			4	5
20	45	75	24	7			6	0,3 a 0,5
20	20	75	24	3			3	5
21	10	30	12	2			2	0,3 a 0,5
22	30	25	12	3			3	0,3 a 0,5
22	75	45	24	3			2	5
23	15	25	24	3			1	5
24	60	40	24	3			8	5
25	20	15	24	3			3	5
26	30	60	24	3			1	5
27	55	60	24	3			2	0,3 a 0,5
28	40	50	24	3			1	5
29	65	200	24	3			5	5
30	25	55	24	7			3	5
31*	30	110	24	1			1	0,3 a 0,5
32	35	25	24	3			5	5
33	40	25	24	3			2	0,3 a 0,5
33	30	0	6	3			3	5
33	15	0	6	3			1	3 a 4
33	25	120	24	7	15	0,6	8	5
34	35	90	24	3			3	5
35	45	80	24	3			3	5
36	35	0	3	3			4	5
36	15	40	24	7	11	1,8	3	5
37	40	50	24	3			5	5
38	30	45	24	3			3	3 a 4
39	50	70	24	3			2	0,3 a 0,5
40	90	135	24	3			3	5
41	15	50	24	3			4	5
42	35	60	24	3			5	5
43	25	80	24	3			4	5
44	60	80	24	7			9	0,3 a 0,5
45	40	20	24	3			2	5
46	30	15	24	3			3	5
47	20	10	12	3			2	5
48	65	60	24	7			1	0,3 a 0,5
49	15	30	24	3			2	5

Volume = ml/Kg/hora; Tempo = horas; Dose HCO3 = mEq/Kg; * = óbito

Dose K = mEq /100 ml ou 0,3 a 0,5 mEq/Kg/hora

Caso	Tempo K (EV)	Hora Dieta VO	Hora NPH	Hora Hipogli	Valor hipogli	Hora edema	Local Infecção	Tempo tto
1	8	10	7					10
2	8	12	13					24
2	12	10	7					13
2	18	16	13					20
2	30	33	24					33
2	10	20	13					20
3	17	22	24					22
4	46	36	24				TU	48
4	29	35	24					35
5	43	16	24					43
5	13	17	13				VAI	17
6	1	8	7				VAS	9
6	4	8	7				outros	8
6	3	6	7					7
6	9	7	13	11	48			16
7	6	11	13				VAS	20
8	6	2	24					6
9	65	24	24				outros	80
10	14	16	24	13	33			18
11	43	45	24	12	28		VAS	46
12	39	38	24				outros	43
12	9	16	13					16
12	2	35	13					35
13	33	34	24	25	45			34
14	6	10	24					26
14	5	9	7					12
15	75	36	24					75
16	29	36	24					27
17	6	8	3					8
17	28	28	24					38
17	38	23	24	21	20			25
17	25	24	24					28
17	8	19	24					28
18	15	10	13					21
19	17	10	24					24
19	16	15	24				outros	36
19	20	32	24				outros	32

Tempo = horas; Gli = mg/dl;

VAS = via aérea superior; VAI = via aérea inferior; TU = trato urinário

Caso	Tempo K (EV)	Hora Dieta VO	Hora NPH	Hora hipogli	Valor hipogli	Hora edema	Local Infecção	Tempo tto
19	15	21	24					23
20	14	23	13				VAS	23
20	6	10	24					10
21	9	9	7					18
22	7	8	7					10
22	14	17	24					24
23	17	22	24					22
24	14	23	24	14	42			45
25	6	17	13					19
26	19	22	13					22
27	28	24	13					30
28	22	9	24	6	46			24
29	35	41	24					41
30	22	26	24					38
31*	36	0	24			30		30
32	9	11	7					14
33	13	18	24				outros	20
33	20	22	13					23
33	4	5	3				VAS	9
33	24	38	24	12	22			38
34	30	17	24	10	30			33
35	19	27	24					27
36	4	12	7					12
36	33	16	24					27
37	16	24	24					31
38	21	21	24	3	14			24
39	20	21	24					22
40	26	11	7					26
41	20	17	24				outros	17
42	25	30	24					33
43	34	34	24					57
44	10	20	24					20
45	22	7	24					45
46	13	17	13					17
47	22	8	7					22
48	42	40	24				outros	42
49	34	30	24					36

Tempo = horas; Gli = mg/dl;

VAS = via aérea superior; VAI = via aérea inferior; TU = trato urinário; * = óbito